

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2003-506375
(P2003-506375A)

(43) 公表日 平成15年2月18日 (2003.2.18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマート* (参考)
C 0 7 D 473/16		C 0 7 D 473/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/52		A 6 1 K 31/52	
31/522		31/522	
31/5377		31/5377	
A 6 1 P 9/14		A 6 1 P 9/14	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 98 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-514337(P2001-514337)
(86) (22) 出願日 平成12年7月28日 (2000.7.28)
(85) 翻訳文提出日 平成14年1月29日 (2002.1.29)
(86) 国際出願番号 P C T / E P 0 0 / 0 7 3 1 1
(87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 0 9 1 3 4
(87) 国際公開日 平成13年2月8日 (2001.2.8)
(31) 優先権主張番号 9 9 1 8 0 3 5 . 8
(32) 優先日 平成11年7月30日 (1999.7.30)
(33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、4056 パーゼル、リヒトシュト
ラーセ 35
(72) 発明者 スティーブン・ポール・コリングウッド
イギリス、アールエイチ12・5エイビー、
ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィ
ンブルハースト・ロード、ノバルティス・
ホーシャム・リサーチ・センター
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外3名)

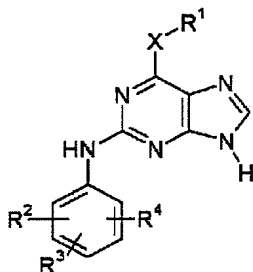
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チロシンタンパク質キナーゼ S Y K のプリン誘導体阻害剤

(57) 【要約】

遊離または塩形の式

【化1】

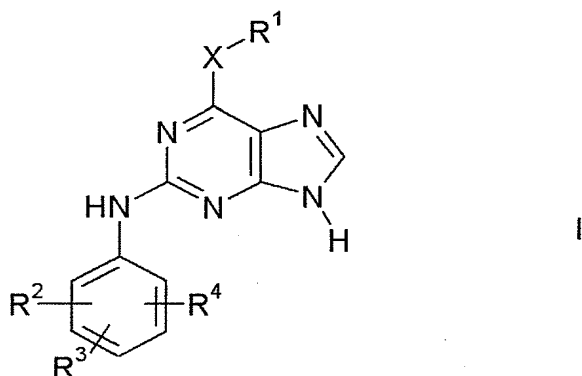


〔式中、X、R¹、R²、R³ および R⁴ は明細書で定義の通り〕の化合物、その製造法および特に炎症性および閉塞性気道疾患の処置のための、医薬としてのその使用。

【特許請求の範囲】

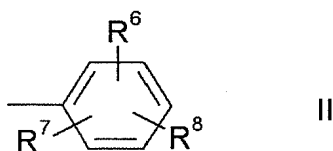
【請求項1】 遊離または塩形の式

【化1】

〔式中、Xは酸素または硫黄原子または基NR⁵、

R¹ は、所望によりヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシまたはアルコシカルボニルで置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ベンゾシクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアラルキル、またはXがNR⁵である場合、R¹ は、さらにヘテロシクリルまたは式

【化2】



の基であってもよく、

R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷ およびR⁸ は各々独立して水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂N(R¹¹)R¹²、C₁-C₄-アルキレン-SO₂N(R¹¹)R¹²、または-CON(R¹³)R¹⁴、またはR²、R³ およびR⁴ の2個、またはR⁶、R⁷ およびR⁸ の2個が、式示されるベンゼン環上で互いに隣接する炭素原子に結合している場合、それらは、それらが結合している炭素原子と共に、5から10環原子を有する炭素環基または、1個、2個または3個のヘテロ原子が窒素、酸素お

よび硫黄から選択される5から10環原子を有するヘテロ環基を意味し、

R^5 は水素またはアルキル、

R^9 は水素またはアルキル、そして R^{10} は水素、アルキルまたは $-COR^{15}$

(ここで、 R^{15} はアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、カルボシアルキルまたはアルコシカルボニルアルキルである)、または R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に、1または2個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選択される5または6環原子を有するヘテロ環基を意味し、

R^{11} は水素またはアルキル、そして R^{12} は水素、アルキル、ヒドロシアルキル、アルコシアルキル、カルボシアルキルまたはアルコシカルボニルアルキル、または R^{11} および R^{12} は、それらが結合している窒素原子と共に、1または2個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選択される5または6環原子を有するヘテロ環基を意味し、

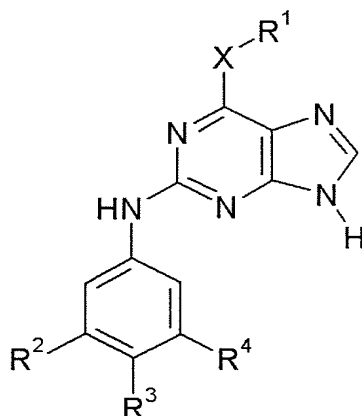
R^{13} および R^{14} は各々独立して水素またはアルキルである；

ただし、2-(p-n-ブチルアニリノ)-6-メトキシプリン、2-(p-n-ブチルアニリノ)-6-(メチルチオ)プリン、2,6-ジ(フェニルアミノ)プリン、2,6-ジ(p-トリルアミノ)プリンおよび2-(p-トリルアミノ)-6-(フェニルアミノ)プリンは除く]

の化合物。

【請求項2】 遊離または塩形の式

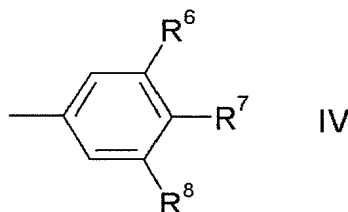
【化3】



III

〔式中、 R^1 は請求項1で定義の通りであり、それが式IIの基である場合において、それが式

【化4】



の基であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項1で定義の通りである〕

の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 式中、 R^1 は、所望によりヒドロキシ、カルボキシまたは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで置換されていてもよい C_1-C_{10} -アルキル、 C_2-C_{10} -アルケニル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、ベンゾ- C_3-C_{10} -シクロアルキル、フェニル- C_1-C_{10} -アルキルまたは C_3-C_{10} -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、または R^1 は5または6環原子および1または2個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環中に含み、所望により窒素原子上を C_1-C_4 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルキルカルボニルまたはフェニル- C_1-C_4 -アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基、または

R^1 は、式IIまたは式IVによって表される基であって、各々において、 R^6 、 R^7 および R^8 の1個が水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシであり、そして(i) R^6 、 R^7 および R^8 の第2および第3が各々独立して水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシであるか、(ii) R^6 、 R^7 および R^8 の第2が水素であり、そして R^6 、 R^7 および R^8 の第3がカルボキシ、 C_1-C_{10} -アルコキシカルボニル、カルボキシ C_1-C_{10} -アルキル、 C_1-C_{10} -アルコキシカルボニル- C_1-C_{10} -アルキル、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ 、 C_1-C_4 -アルキレン- $SO_2N(R^{11})R^{12}$ または $-CON(R^{13})R^{14}$ であるか、または(iii) R^6 、 R^7 お

よび R^8 の第2および第3が、式示されるベンゼン環上で互いに隣接する炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に5または6環原子を有する炭素環基または環内に5または6環原子および1または2窒素原子を有する単環ヘテロ環基を意味し、

R^2 、 R^3 および R^4 の1個は水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシであり、そして(a) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3は各々独立して水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシであるか、(b) R^2 、 R^3 および R^4 の第2は水素であり、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第3はカルボキシ、 C_1-C_{10} -アルコシカルボニル、カルボキシ- C_1-C_{10} -アルキル、 C_1-C_{10} -アルコシカルボニル- C_1-C_{10} -アルキル、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ 、 C_1-C_4 -アルキレン- $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ または $-CON(R^{13})R^{14}$ であるか、または(c) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3が、式示されるベンゼン環上で互いに隣接する炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に5または6環原子を有する炭素環基または環内に5から10環原子を有し、その1または2個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選ばれているヘテロ単環基を意味し、

R^9 は水素または C_1-C_{10} -、そして R^{10} は水素、 C_1-C_{10} -アルキルまたは $-COR^{15}$ (ここで、 R^{15} は C_1-C_{10} -アルキル、 C_1-C_{10} -ハロアルキル、 C_1-C_{10} -アルコキシ- C_1-C_{10} -アルキル、 C_1-C_{10} -アルコシカルボニル、カルボキシ- C_1-C_{10} -アルキルまたは C_1-C_{10} -アルコシカルボニル- C_1-C_{10} -アルキルである)、または R^9 および R^{10} はそれらが結合している窒素原子と共に、5または6環原子および1または2個の窒素原子、または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に含むヘテロ環基を意味し、

R^{11} は水素または C_1-C_{10} -アルキル、そして R^{12} は水素、 C_1-C_{10} -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_{10} -アルキル、 C_1-C_{10} -アルコキシ- C_1-C_{10} -アルキル、カルボキシ- C_1-C_{10} -アルキルまたは C_1-C_{10} -アルコシカルボニル- C_1-C_{10} -アルキル、または R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子と共に、5または6環原子および1ま

たは2個の窒素原子、または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に含むヘテロ環基を意味し、そして

R^{13} および R^{14} は各々独立して水素または $C_1 - C_{10}$ -アルキルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】 式中、Xは基 NR^5 、

R^1 は、所望によりヒドロキシ、カルボキシまたは $C_1 - C_4$ -アルコシカルボニルで置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_2 - C_4$ -アルケニル、 $C_3 - C_5$ -シクロアルキル、ベンゾ- $C_5 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキルまたは $C_3 - C_5$ -シクロアルキル- $C_1 - C_4$ -アルキル、または R^1 は5または6環原子および1または2個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環中に含み、所望により窒素原子上を $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニルまたはフェニル- $C_1 - C_4$ -アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基、または R^1 は式IVの基であって、 R^6 、 R^7 および R^8 の1個が水素、 $C_1 - C_4$ -アルキルまたはアルコキシであり、そして(i) R^6 、 R^7 および R^8 の第2および第3が各々独立して水素、 $C_1 - C_4$ -アルキルまたは $C_1 - C_4$ -アルコキシであるか、(ii) R^6 、 R^7 および R^8 の第2が水素であり、そして R^6 、 R^7 および R^8 の第3が $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ または $-CON(R^{13})R^{14}$ であるか、または(iii) R^6 、 R^7 および R^8 の第2および第3が、式示されるベンゼン環上で互いに隣接する炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に5または6環原子を有する炭素環基または環内に5または6環原子を有し、その1または2個が窒素原子である単環ヘテロ環基を意味し、
 R^2 、 R^3 および R^4 の1個は水素、 $C_1 - C_4$ -アルキルまたは $C_1 - C_4$ -アルコキシであり、そして(a) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3は各々独立して水素、 $C_1 - C_4$ -アルキルまたは $C_1 - C_4$ -アルコキシであるか、(b) R^2 、 R^3 および R^4 の第2は水素であり、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第3はカルボキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコシカルボニル、カルボキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコシカルボニル- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキレン- SO_2N

(R^{11}) R^{12} または $-CON(R^{13})R^{14}$ であるか、または(c) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3が、式示されるベンゼン環上で互いに隣接する炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に5または6環原子を有する炭素環基または環内に5から10環原子を有し、そのうち1または2個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選ばれているヘテロ単環基を意味し、

R^5 は水素または $C_1 - C_4$ -アルキル、

R^9 は水素または $C_1 - C_4$ -アルキル、そして R^{10} は水素、 $C_1 - C_4$ -アルキルまたは $-COR^{15}$ (ここで、 R^{15} は $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニルまたは $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニル- $C_1 - C_4$ -アルキルである)、または R^9 および R^{10} はそれらが結合している窒素原子と共に、1または2個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に含んで5または6環原子を有するヘテロ環基を意味し、

R^{11} は水素または $C_1 - C_4$ -アルキル、そして R^{12} は水素、 $C_1 - C_4$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ -アルコキシカルボニル- $C_1 - C_4$ -アルキル、または R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子と共に、1または2個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に含んで5または6環原子を有するヘテロ環基を意味し、そして

R^{13} および R^{14} は各々独立して水素または $C_1 - C_4$ -アルキルである、
請求項1または2に記載の化合物。

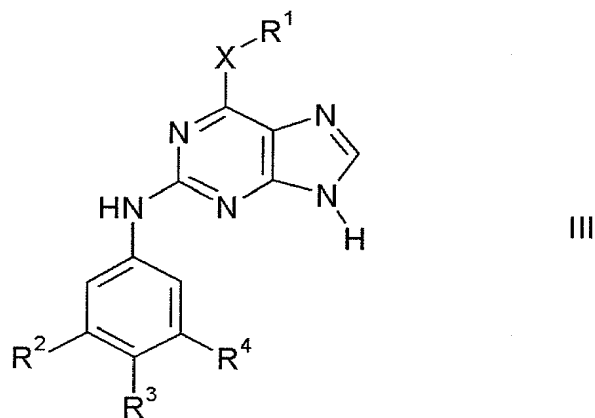
【請求項5】 式中、Xは酸素原子、 R^1 は $C_1 - C_4$ -アルキルまたは $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル、 R^2 、 R^3 および R^4 の1個は水素、そして(i) R^2 、 R^3 および R^4 の第2が水素、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第3がカルボキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニルまたは $-N(R^9)R^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に、2個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に含んで5または6環原子を有するヘテロ環基を意味する)、または(ii) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3が

、式示されるベンゼン環上で互いに隣接する炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に1個または2個が窒素原子を含んで5または6環原子を有するヘテロ環基を意味する、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項6】 式中、Xは硫黄原子、 R^1 は C_1-C_4 -アルキル、 R^2 、 R^3 および R^4 の2個が水素、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第3がカルボキシ、 C_1-C_4 -アルコキシカルボニルまたは $-N(R^9)R^{10}$ (ここで、 R^9 は水素または C_1-C_4 -アルキル、そして R^{10} は $-COR^{15}$ (ここで、 R^{15} は C_1-C_4 -アルキルである)、または R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に、1または2個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に含んで5または6環原子を有するヘテロ環基を意味する)である請求項または2に記載の化合物。

【請求項7】 遊離または薬学的に許容される塩の形の式III

【化5】



〔式中、

- (i) XがNH、 R^1 がシクロプロピル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 が $NHCOOC(CH_3)_3$ ；または
- (ii) XがNH、 R^1 がシクロプロピル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 がモルホリノ；または
- (iii) XがNH、 R^1 がシクロブチル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 が4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル；または
- (iv) XがNH、 R^1 がシクロブチル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 が

—N(CH₃)COCH₃ ; または

(v) XがNH、R¹ がイソプロピル、R² およびR⁴ が各々水素、そしてR³ が

—SO₂N(CH₃)₂ ; または

(vi) XがNH、R¹ がシクロプロピル、R² およびR⁴ が各々水素、そしてR³

が4-アセチル-1-ピペラジニル ; または

(vii) XがNH、R¹ がtert-ブチル、R² が水素、そしてR³ およびR⁴ が一

緒になって—CH₂—O—CO— ; または

(viii) XがO、R¹ がシクロブチル、R² およびR⁴ が各々水素、そしてR³ が

—N(CH₃)COCH₃ ; または

(ix) XがNH、R¹ がシクロプロピル、R² およびR⁴ が各々水素、そしてR³

が4-メチル-1-ピペラジニル ; または

(x) XがNH、R¹ がtert-ブチル、R² およびR⁴ が各々水素、そしてR³ が

—N(CH₃)COCH₃ ; または

(xi) XがNH、R¹ がイソプロピル、R² およびR⁴ が各々水素、そしてR³ が

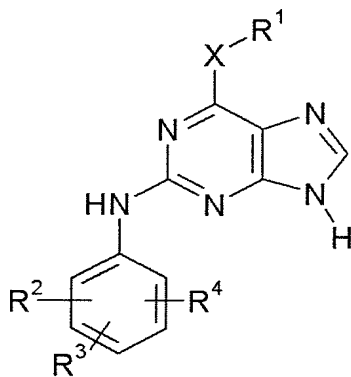
—N(CH₂CH₃)COCH₃ ; または

(xii) XがNH、R¹ がシクロプロピル、R² およびR⁴ が各々水素、そしてR³ が—N(CH₃)COCH₂CH₃]

の化合物。

【請求項8】 医薬として使用する、遊離または薬学的に許容される塩の形の式

【化6】

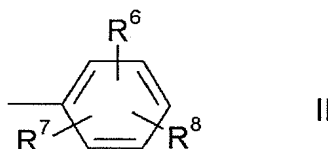


〔式中、

Xは酸素または硫黄原子または基 NR^5 、

R^1 は所望によりヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ベンゾシクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアラルキル、またはXが NR^5 である場合、 R^1 はさらにヘテロシクリルまたは式

【化7】



の基であってもよく、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^8 は各々独立して水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 、 C_1-C_4 -アルキレン- $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ または $-\text{CON}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ 、または R^2 、 R^3 および R^4 の2個または R^6 、 R^7 および R^8 の2個が、式示されるベンゼン環上の互いに隣接する炭素原子に結合している場合、それらは、それらが結合している炭素原子と共に、5から10環原子を有する炭素環基、または1個、2個または3個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選択される5から10環原子を有するヘテロ環基を意味し、

R^5 は水素またはアルキル、

R^9 は水素またはアルキル、そして R^{10} は水素アルキルまたは $-\text{COR}^{15}$ (ここで、 R^{15} はアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキルまたはアルコキシカルボニルアルキルである)、または R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に、1個、2個または3個の窒素、酸素および硫黄から選択される5または6環原子を有するヘテロ環基、

R^{11} は水素またはアルキル、そして R^{12} は水素アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシアルキルまたはアルコキシカルボニルアル

キル、または R^{11} および R^{12} は、それらが結合している窒素原子と共に、1個、2個または3個の窒素、酸素および硫黄から選択される5または6環原子を有するヘテロ環基を意味し、そして R^{13} および R^{14} は各々独立して水素またはアルキルである]の化合物。

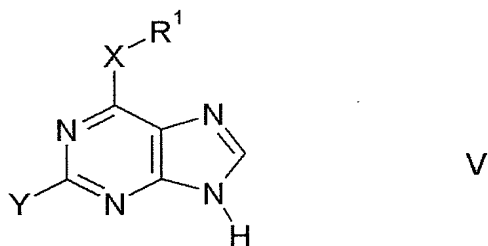
【請求項9】 請求項1から8のいずれかに記載の化合物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項10】 s y kキナーゼにより介在される状態の処置のための医薬の製造における、請求項1から8のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項11】 炎症性または閉塞性気道疾患の処置のための医薬の製造における、請求項1から8のいずれかに記載の化合物の使用。

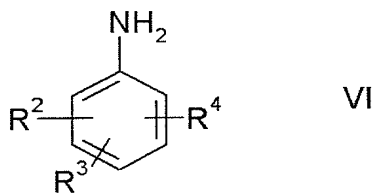
【請求項12】 (A)式

【化8】



の化合物を、式

【化9】



[式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記で定義の通りであり、Yは脱離基であり、式VおよびVIの反応に関与する以外の遊離官能基は、必要な場合、除去可能な保護基で保護されている]

の化合物と反応させる；または

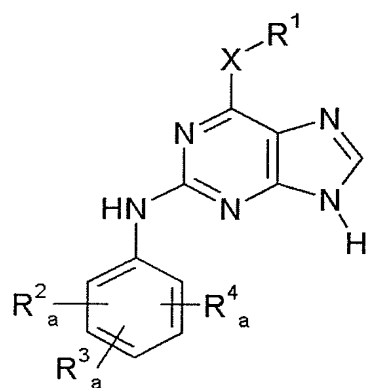
(B) R^2 、 R^3 または R^4 がカルボキシまたはカルボキシアルキルである式Iの

化合物の製造のために、 R^2 、 R^3 または R^4 が各々アルコシカルボニルまたはアルコシカルボニルアルキルである、対応する式 I の化合物を開裂させる；
または

(C) R^2 、 R^3 または R^4 がアルコシカルボニルまたはアルコシカルボニルアルキルである式 I の化合物の製造のために、 R^2 、 R^3 または R^4 がカルボキシまたはカルボキシアルキルである式 I の化合物を適当にエステル化する；

(D) R^2 、 R^3 または R^4 が前記で定義の式 $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ である式 I の化合物の製造のために、対応する式

【化10】



VII

〔式中、 R^1 が前記の定義の通りであり、そして R^2_a 、 R^3_a および R^4_a は各々前記で定義した R^2 、 R^3 および R^4 と同じであるが、それらの少なくとも一つは式 $-SO_2Hal$ (ここで、 Hal はハロゲンである) である〕

の化合物を適当にアミノ化する；または

(E) R^2 、 R^3 または R^4 が前記で定義の $-CON(R^{13})R^{14}$ である式 I の化合物の製造のために、 R^2 、 R^3 または R^4 がカルボキシである対応する式 I の化合物を適当にアミノ化する；

および所望により、得られた保護形の式 I の化合物を対応する非保護形に変換する；および得られた遊離または塩形の式 I の化合物を回収する

段階を含む、式 I の化合物またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

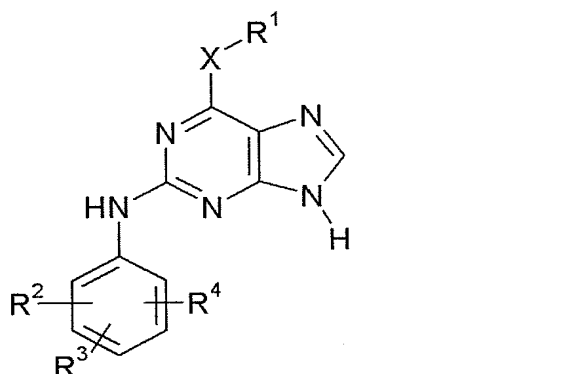
本発明は、有機化合物、その製造法および医薬としてのその使用に関する。

【0002】

より具体的に、本発明は：

(a)遊離または塩形の式

【化11】

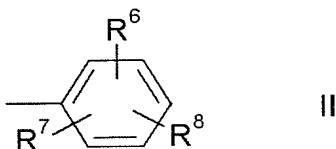


〔式中、

Xは酸素または硫黄原子または基NR⁵、

R¹ はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ベンゾシクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたは所望によりヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいアラルキル基、またはXがNR⁵である場合、R¹ は更にヘテロシクリル基または式

【化12】



の基であり得、

R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷ およびR⁸ は各々独立して水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂N

(R^{11}) R^{12} 、 C_1-C_4 -アルキレン- $SO_2N(R^{11})R^{12}$ または- C
 $ON(R^{13})R^{14}$ 、または R^2 、 R^3 および R^4 の2個、または R^6 、 R^7 お
 よび R^8 の2個が、式示されるベンゼン環上で隣接炭素原子に結合している場合
 、それらは、それが結合している炭素原子と共に、5から10環原子を有する炭
 素環基または、1個、2個または3個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から
 選択される5から10環原子を有するヘテロ環基を意味し、

R^5 は水素またはアルキル、

R^9 は水素またはアルキルおよび R^{10} は水素、アルキルまたは- COR^{15} (
 ここで、 R^{15} はアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、
 アルコシカルボニル、カルボシアルキルまたはアルコシカルボニルアルキ
 ルである)、または R^9 および R^{10} はそれらが結合している窒素原子と共に、
 1個、2個または3個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選択される5ま
 たは6環原子を有するヘテロ環基を意味し、

R^{11} は水素またはアルキルおよび R^{12} は水素、アルキル、ヒドロシアルキ
 ル、アルコシアルキル、カルボシアルキルまたはアルコシカルボニルアル
 キル、または R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子と共に、1個
 、2個または3個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選択される5または
 6環原子を有するヘテロ環基を意味し、そして

R^{13} および R^{14} は各々独立して水素またはアルキル]

である化合物；特に医薬として使用するための遊離または薬学的に許容される塩
 の形の式Iの化合物；および

(b) s y kキナーゼにより介在される状態の処置のための医薬の製造において使
 用するための、前記で定義の遊離または薬学的に許容される塩の式Iの化合物
 に関する。

【0003】

式Iにおいて、 R^2 、 R^3 または R^4 の R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} または R^{14} は、 R^6 、 R^7 または R^8 における各基と同じであり得、または
 異なり得る。

【0004】

他の態様において、本発明は、2-(p-n-ブチルアニリノ)-6-メトキシプリン、2-(p-n-ブチルアニリノ)-6-(メチルチオ)プリン、2,6-ジ(フェニルアミノ)プリン、2,6-ジ(p-トリルアミノ)プリン、および2-(p-トリルアミノ)-6-(フェニルアミノ)プリンを除く、前記で定義の遊離または酸形の式Iの化合物を提供する。

【0005】

更に別の態様において、本発明は、(i) Xが酸素または硫黄、 R^1 がアルキル、 R^2 、 R^3 および R^4 の2個が水素、そして R^2 、 R^3 および R^4 の1個がアルキルおよび(ii) XがNH、 R^1 が、 R^6 、 R^7 および R^8 の2個が水素、そして残りの1個が水素またはアルキルである式IIの化合物、 R^2 、 R^3 および R^4 の1個が水素、そして残りの2個が各々水素またはアルキルであるものを除く、前記で定義の遊離または酸形の式Iの化合物を提供する。

【0006】

更なる態様において、本発明は

(a) Xが NR^5 および R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が前記で定義の通り、但し R^1 が式IIの基である場合、 R^6 、 R^7 および R^8 は各々独立してハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ 、 C_1-C_4 -アルキレン- $SO_2N(R^{11})R^{12}$ または $-CON(R^{13})R^{14}$ である、または R^6 、 R^7 および R^8 の2個が、式示されるベンゼン環の隣接炭素原子に結合している場合、それらが結合した炭素原子と共に、5から10環原子を有する炭素環基、または1個、2個または3個が窒素、酸素および硫黄から選択される5から10環員を有するヘテロ環基を意味し、または1個または2個の R^6 、 R^7 および R^8 が水素である；または

【0007】

(b) Xが酸素または硫黄および R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が前記で定義の通り、但し R^1 がアルキルである場合、 R^2 、 R^3 および R^4 は各々独立して水素、ハロゲン、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})R$

¹²、C₁—C₄—アルキレン—SO₂N(R¹¹)R¹² または—CON(R¹³)R¹⁴ である、またはR²、R³ およびR⁴ の2個が、式示されるベンゼン環の隣接炭素原子に結合している場合、それらが結合した炭素原子と共に、5から10環原子を有する炭素環基、または1個、2個または3個が窒素、酸素および硫黄から選択される5から10環員を有するヘテロ環基を意味するものである、前記で定義の遊離または酸形の式Iの化合物を提供する。

【0008】

本明細書で使用する用語は、以下の意味を有する：

“アルキル”は直鎖または分枝鎖アルキルを意味し、それらは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、直鎖または分枝鎖ペンチル、直鎖または分枝鎖ヘキシル、直鎖または分枝鎖ヘプチル、直鎖または分枝鎖ノニルまたは直鎖または分枝鎖デシルのようなC₁からC₁₀—アルキルであり得る。好ましくはアルキルはC₁からC₄—アルキルである。

【0009】

“アルコキシ”は、直鎖または分枝鎖アルコキシを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシまたは直鎖または分枝鎖ペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチロキシ、オクチロキシ、ノニルオキシまたはデシルオキシのようなC₁からC₁₀—アルコキシを意味する。好ましくはアルコキシはC₁からC₄—アルコキシである。

【0010】

“アルケニル”は直鎖または分枝鎖アルケニルを意味し、それは例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、イソブテニルまたは直鎖または分枝鎖ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニルまたはデセニルのようなC₂からC₁₀—アルケニルであり得る。好ましいアルケニルはC₂からC₄—アルケニルである。

【0011】

“シクロアルキル”は、3から8環炭素原子を有するC₃からC₁₀—シクロ

アルキルを意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロヘプチルであり得、それらは1個、2個またはそれ以上の $C_1 - C_4$ -アルキル基、特にメチル基で置換され得る。好ましくは、シクロアルキルは $C_3 - C_6$ -シクロアルキルである。

【0012】

“ベンゾシクロアルキル”は、2個の隣接炭素原子でベンゼン環に結合したシクロアルキル、例えば、前記義の C_3 から C_{10} -シクロアルキル基を意味する。好ましくは、ベンゾシクロアルキルはベンゾ- $C_5 - C_6$ -シクロアルキル、特にベンゾシクロヘキシル(テトラヒドロナフチル)である。

【0013】

“シクロアルキルアルキル”は、 C_3 から C_{10} -シクロアルキル基が3個から8個の環炭素原子を有する C_3 から C_{10} -シクロアルキル- $C_1 - C_{10}$ -アルキルを意味し、例えば、前記の $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル基の一つで置換された前記の $C_1 - C_{10}$ -アルキル基の一つ、特に $C_1 - C_4$ -アルキル基の一つであり得る。

【0014】

“アラルキル”は、 $C_6 - C_{10}$ -アリール- $C_1 - C_{10}$ -アルキルを意味し、例えば、フェニル、トリル、キシリルまたはナフチルで置換された前記の $C_1 - C_{10}$ -アルキル基の一つ、特に $C_1 - C_4$ -アルキル基の一つであり得る。好ましくは、アラルキルはフェニル- $C_1 - C_4$ -アルキル、特にベンジルまたは2-フェニルエチルであり得る。

【0015】

“ヘテロシクリル”は、20個までの炭素原子および1個、2個、3個または4個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環ラジカルを意味し、該ラジカルは所望により環炭素または窒素原子に結合したアルキル、アルキルカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはアラルキル基を有し、分子の残りに環炭素原子を介して結合し、例えば、ピリル、ピリジル、ピペリジル、フリル、テトラヒドロフリルまたはチエニルのような窒素、酸素または硫黄原子を伴うラジカル、好ましくは単環ラジカル、またはイミダゾリ

ル、ピリミジニル、ピペラジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、モルホリニルまたはチオモルホリニルのような窒素、酸素および硫黄から選択される2個のヘテロ原子を伴うラジカル、好ましくは単環ラジカルであり得る。好ましくは、ヘテロシクリルは5または6環原子および1個または2個の窒素原子、または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に有し、所望により環窒素原子を C_1-C_4 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルキルカルボニルまたはフェニル- C_1-C_4 -アルキルで置換されていてもよい単環ラジカルである。

【0016】

“アルコキシアルキル”は、1個以上のアルコキシ基で置換されている直鎖または分枝鎖アルキルを意味し、例えば、前記の C_1-C_{10} -アルコキシ基の一つ、好ましくは C_1-C_4 -アルコキシ基の一つで置換された前記の C_1-C_{10} -アルキル基の一つ、特に C_1-C_4 -アルキル基の一つのような C_1-C_{10} -アルコキシ- C_1-C_{10} -アルキル基であり得る。好ましくはアルコキシアルキルは C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキルである。

【0017】

“カルボキシアルキル”は、好ましくは1級炭素原子上をカルボキシル基で置換された直鎖または分枝鎖アルキル、例えば前記の C_1-C_{10} -アルキル基の一つのような C_1-C_{10} -アルキルを意味する。好ましくはカルボキシアルキルはカルボキシ- C_1-C_4 -アルキルである。

【0018】

“アルキルカルボニル”は、 R^{16} がアルキル、例えば前記の C_1-C_{10} -、好ましくは C_1-C_4 -アルキルの一つのような C_1-C_{10} -アルキルである基 $R^{16}CO$ を意味する。好ましくは、アルキルカルボニルは C_1-C_4 -アルキルカルボニル、すなわち、 R^{16} が C_1-C_4 -アルキルである $R^{16}CO$ である。

【0019】

“アルコキシカルボニル”は、 R^{17} がアルコキシ基、例えば前記の C_1-C_{10} -、好ましくは C_1-C_4 -アルコキシ基の一つのような C_1-C_{10} -ア

ルコキシ基である R^{17} COを意味する。好ましくは、アルコシカルボニルは $C_1 - C_4$ -アルコシカルボニル、すなわち、 R^{17} が $C_1 - C_4$ -アルコキシである R^{17} COである。

【0020】

“アルコシカルボニルアルキル”は、前記で定義のアルコシカルボニル基で置換された直鎖または分枝鎖アルキル、例えば前記の $C_1 - C_{10}$ -、好ましくは $C_1 - C_4$ -アルキルの一つのような $C_1 - C_{10}$ -アルキルを意味する。好ましくは、アルコシカルボニルアルキルは $C_1 - C_4$ -アルコシカルボニル- $C_1 - C_4$ -アルキルである。

【0021】

“ハロアルキル”は、1個以上、例えば1個、2個または3個のハロゲン原子、好ましくはフッ素または塩素原子で置換された直鎖または分枝鎖アルキル、例えば前記の $C_1 - C_{10}$ -アルキル基のような $C_1 - C_{10}$ -アルキルを意味する。好ましくはハロアルキルは1個、2個または3個のフッ素または塩素原子で置換された $C_1 - C_4$ -アルキルである。

【0022】

“ヒドロキシャルキル”は、1個、2個または3個のヒドロキシル基で置換された直鎖または分枝鎖アルキル、例えば前記の $C_1 - C_{10}$ -アルキル基のような $C_1 - C_{10}$ -アルキルを意味する。好ましくは、ヒドロキシャルキルは1個のヒドロキシル基で置換された $C_1 - C_4$ -アルキルである。

【0023】

R^2 、 R^3 および R^4 の1個または R^6 、 R^7 および R^8 の1個が水素、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3、または R^6 、 R^7 および R^8 の第2および第3が各ベンゼン環における隣接炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に炭素環またはヘテロ環基を意味する場合、 R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3または R^6 、 R^7 および R^8 の第2および第3は、それらが結合しているベンゼン環と共に、所望により1個以上の $C_1 - C_4$ -アルキルまたは $C_1 - C_4$ -アルコキシ基で置換されていてもよいインデニルまたはナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル、アンスリルまたはフェナンスリ

ルのような C_9-C_{15} 炭素環基、好ましくは $C_{10}-C_{15}$ 炭素環式芳香族基またはテトラヒドロナフチルを意味し得る；または R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3または R^6 、 R^7 および R^8 の第2および第3は、それらが結合しているベンゼン環と共に、1個、2個または3個が窒素、酸素および硫黄から選択される9から14環原子を有するヘテロ環基、例えばインドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリルまたはカルバゾリル基(所望により窒素原子を C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキルまたはフェニル- C_1-C_4 アルキルで置換されていてもよい)、またはベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ジオキサナフチル(ベンゾジオキサニル)、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラノニルまたはベンゾフラザニル、好ましくは1個または2個が窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である9から13環原子を有するヘテロ環基である。

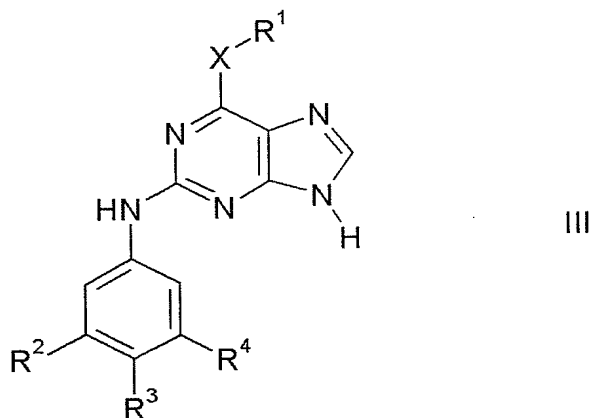
【0024】

R^9 および R^{10} 、または R^{11} および R^{12} 、それらが結合している窒素原子と共に、ヘテロ環基を意味し、ヘテロ環基は、例えば、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジルまたはピペラジニル基のような、1個または2個の窒素原子を環内に有する基であり得、2個の窒素原子を環内に有し、所望により第2の窒素原子を C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルカルボニル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルまたはフェニル- C_1-C_4 アルキル基で置換されていてもよい基、または、1個以上の環炭素原子を C_1-C_4 アルキル基で置換され得るテトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソキサゾリルまたはモルホリノ基のような1個の窒素原子および1個の酸素原子を環内に有するヘテロ環基であり得る。

【0025】

好ましい式Iの化合物およびその塩は、遊離または塩形の、式

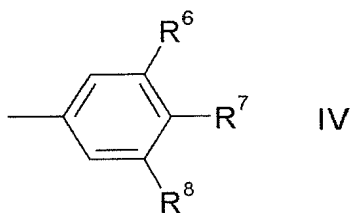
【化13】



〔式中、

R¹ は前記で定義の通り、および、式IIの基である場合、それは式

【化14】



の基であり、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷ およびR⁸ は前記で定義の通りである]

の化合物である。

【0026】

好ましくは、式Iおよび式IIIにおいて、R¹ はC₁ - C₁₀ - アルキル、特にC₁ - C₄ - アルキル、C₂ - C₁₀ - アルケニル、特にC₂ - C₄ - アルケニル、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル、特にC₃ - C₆ - シクロアルキル、ベンゾ-C₃ - C₁₀ - シクロアルキル、特にベンゾ-C₅ - C₆ - シクロアルキル、フェニル-C₁ - C₁₀ - アルキル、特にフェニル-C₁ - C₄ - アルキル、または所望によりヒドロキシ、カルボキシまたはC₁ - C₄ - アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいC₃ - C₁₀ - シクロアルキル-C₁ - C₄ - アルキル、特にC₃ - C₆ - シクロアルキル-C₁ - C₄ - アルキル基、またはR¹ は5または6環原子および1個または2個の窒素原子、または1個の窒素原子

および1個の酸素原子を環内に有し、所望により環窒素原子をC₁-C₄-アルキル、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルキルカルボニルまたはフェニル-C₁-C₄-アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基、または

【0027】

R¹ は、各々R⁶、R⁷ およびR⁸ の一つが水素、C₁-C₄-アルキルまたはC₁-C₄-アルコキシ、そして(i) R⁶、R⁷ およびR⁸ の第2および第3が各々独立して水素、C₁-C₄-アルキルまたはC₁-C₄-アルコキシまたは(ii) R⁶、R⁷ およびR⁸ の第2が水素、そしてR⁶、R⁷ およびR⁸ の第3がカルボキシ、C₁-C₁₀-、好ましくはC₁-C₄-アルコキシカルボニル、カルボキシC₁-C₁₀-、好ましくはカルボキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₁₀-アルコキシカルボニル-C₁-C₁₀-アルキル、好ましくはC₁-C₄-アルコキシカルボニル-C₁-C₄-アルキル、-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂N(R¹¹)R¹²、C₁-C₄-アルキレン-SO₂N(R¹¹)R¹² または-CON(R¹³)R¹⁴、または(iii) R⁶、R⁷ およびR⁸ の第2および第3が、式示されるベンゼン環上で隣接炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に、5または6環原子を有する炭素環基または5または6環原子および1個または2個の窒素原子を環内に有する単環式ヘテロ環基を意味し、

【0028】

1個のR²、R³ およびR⁴ が水素、C₁-C₄-アルキルまたはC₁-C₄-アルコキシ、そして(a) R²、R³ およびR⁴ の第2および第3は各々独立して水素、C₁-C₄-アルキルまたはC₁-C₄-アルコキシ、または(b) R²、R³ およびR⁴ の第2が水素そしてR²、R³ およびR⁴ の第3がカルボキシ、C₁-C₁₀、好ましくはC₁-C₄-、アルコキシカルボニル、カルボキシ-C₁-C₁₀-アルキル、好ましくはカルボキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₁₀-アルコキシカルボニル-C₁-C₁₀-アルキル、好ましくはC₁-C₄-アルコキシカルボニル-C₁-C₄-アルキル、-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂N(R¹¹)R¹²、C₁-C₄-アルキレン-SO₂N(R¹¹)R¹² または-CON(R¹³)R¹⁴、または(c) R²、R³ およびR⁴ の第2および第3

が、式示されるベンゼン環上で隣接炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に、5または6環原子を有する炭素環基または1個、2個または3個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選択される5から10環原子を有するヘテロ環基を意味する式IIまたは式IVの基、

【0029】

R^9 が水素または $C_1 - C_{10}$ -、好ましくは $C_1 - C_4$ -、アルキルおよび R^{10} が水素、 $C_1 - C_{10}$ -、好ましくは $C_1 - C_4$ -アルキル、または $-CO$ R^{15} (ここで、 R^{15} が $C_1 - C_{10}$ -、好ましくは $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_{10}$ -ハロアルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ -アルコキシ- $C_1 - C_{10}$ -アルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_{10}$ -アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニル、カルボキシ- $C_1 - C_{10}$ -アルキル、好ましくはカルボキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、または $C_1 - C_{10}$ -アルコキシカルボニル- $C_1 - C_{10}$ -アルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニル- $C_1 - C_4$ -アルキルである)、または R^9 および R^{10} が、それらが結合している窒素原子と共に、5または6環原子および1個または2個の窒素原子、または1個の窒素原子および1個の酸素原子を環内に有するヘテロ環基を意味し、

【0030】

R^{11} が水素または $C_1 - C_{10}$ -、好ましくは $C_1 - C_4$ -、アルキルおよび R^{12} が水素、 $C_1 - C_{10}$ -、好ましくは $C_1 - C_4$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 - C_{10}$ -アルキル、好ましくはヒドロキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_{10}$ -アルコキシ- $C_1 - C_{10}$ -アルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ -アルコキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、カルボキシ- $C_1 - C_{10}$ -アルキル、好ましくはカルボキシ- $C_1 - C_4$ -アルキル、または $C_1 - C_{10}$ -アルコキシカルボニル- $C_1 - C_{10}$ -アルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニル- $C_1 - C_4$ -アルキル、または R^{11} および R^{12} が、それらが結合している窒素原子と共に、5または6環原子および1個または2個の窒素原子、または1個の窒素原子および1個の酸素原子を環内に有するヘテロ環基を意味し、

および R^{13} および R^{14} は各々独立して水素または C_1-C_{10} -、好ましくは C_1-C_4 -、アルキルである。

【0031】

好ましい式IまたはIIIの化合物およびその塩は：

Xが基 NR^5 、

R^1 が C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_3-C_5 -シクロアルキル、ベンゾ- C_5-C_6 -シクロアルキル、フェニル- C_1-C_4 -アルキルまたは所望によりヒドロキシ、カルボキシまたは C_1-C_4 -アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C_3-C_5 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル基、または R^1 が5または6環原子および1個または2個の窒素原子、または1個の窒素原子および1個の酸素原子を環内に有し、所望により環窒素原子を C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、 C_1-C_4 -アルキルカルボニルまたはフェニル- C_1-C_4 -アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基、または R^1 が、 R^6 、 R^7 および R^8 の1個が水素、 C_1-C_4 -アルキルまたはアルコキシ、および(i) R^6 、 R^7 および R^8 の第2および第3が各々独立して水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシまたは(ii) R^6 、 R^7 および R^8 の第2が水素、そして R^6 、 R^7 および R^8 の第3が $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ または $-CON(R^{13})R^{14}$ 、または(iii) R^6 、 R^7 および R^8 の第2および第3が、式示されるベンゼン環中の隣接炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に、5または6環原子を有する炭素環基または1個または2個が窒素原子である5または6環原子を有するヘテロ環基を意味し、

【0032】

R^2 、 R^3 および R^4 の1個が水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシ、そして(a) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3は各々独立して水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシまたは(b) R^2 、 R^3 および R^4 の第2が水素、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第3がカルボキシ、 C_1-C_4 -アルコキシカルボニル、カルボキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシカルボニル- C_1-C_4 -アルキル、 $-N(R^9)R^{10}$ 、-

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 、 C_1-C_4 -アルキレン- $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ または $-\text{CON}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ 、または $(\text{c})\text{R}^2$ 、 R^3 および R^4 の第2および第3が、式示されるベンゼン環中の隣接炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に、1個、2個または3個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選択される5から10環原子を有するヘテロ環基を意味する式IVの基、

【0033】

R^5 が水素または C_1-C_4 -アルキル、

R^9 が水素または C_1-C_4 -アルキルおよび R^{10} が水素、 C_1-C_4 -アルキル、または $-\text{COR}^{15}$ (ここで、 R^{15} が C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシカルボニル、または C_1-C_4 -アルコキシカルボニル- C_1-C_4 -アルキルである)、または R^9 および R^{10} がそれらが結合している窒素原子と共に、1個または2個の窒素原子、または1個の窒素環原子および1個の酸素環原子を含む5または6環原子ヘテロ環基を意味し、

【0034】

R^{11} が水素または C_1-C_4 -アルキルおよび R^{12} が水素、 C_1-C_4 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシカルボニル- C_1-C_4 -アルキル、または R^{11} および R^{12} がそれらが結合している窒素原子と共に、1個または2個の環窒素原子、または1個の窒素環原子および1個の酸素環原子を含む5または6環原子を有するヘテロ環基、および

R^{13} および R^{14} は各々独立して水素または C_1-C_4 -アルキルであるものを含む。

【0035】

Xが基 NR^5 である上記の化合物の中で更に好ましいのは、

R^1 が所望によりヒドロキシで置換されていてもよい C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、所望によりカルボキシまたは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで置換されていてもよい C_3-C_5 -シクロアルキル、ベンゾ- C_5-C_6 -シクロアルキル、所望によりヒドロキシで置換されていてもよいフェニル

—C₁—C₄—アルキル、C₃—C₅—シクロアルキル—C₁—C₄—アルキル、6環原子および1個または2個の窒素原子を環内に有し、所望により環窒素原子をフェニル—C₁—C₄—アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基、またはR⁶、R⁷およびR⁸の1個が水素、C₁—C₄—アルキルまたはC₁—C₄—アルコキシ、および(i)R⁶、R⁷およびR⁸の第2および第3は各々水素または(ii)R⁶、R⁷およびR⁸の第2が水素、そしてR⁶、R⁷およびR⁸の第3が—N(R⁹)R¹⁰ (ここで、R⁹が水素またはC₁—C₄—アルキルおよびR¹⁰が—COR¹⁵、ここでR¹⁵がC₁—C₄—アルキル、C₁—C₄—アルコキシ、—SO₂N(R¹¹)R¹²、ここでR¹¹およびR¹²は各々水素、C₁—C₄—アルキル、または—CON(R¹³)R¹⁴、ここでR¹³およびR¹⁴は各々水素である)、または(iii)R⁶、R⁷およびR⁸の第2および第3が、式示されるベンゼン環中の隣接炭素原子と結合し、該隣接炭素原子と共に、6環原子を有する炭素環基または2個が窒素原子である5環原子を有するヘテロ環基を意味し、

【0036】

R²、R³およびR⁴の1個が水素、C₁—C₄—アルキルまたはC₁—C₄—アルコキシ、そして(a)R²、R³およびR⁴の第2および第3が各々独立して水素またはC₁—C₄—アルコキシまたは(b)R²、R³およびR⁴の第2が水素、そしてR²、R³およびR⁴の第3がカルボキシ、C₁—C₄—アルコキシカルボニル、カルボキシ—C₁—C₄—アルキル、C₁—C₄—アルコキシカルボニル—C₁—C₄—アルキル、—N(R⁹)R¹⁰ (ここで、R⁹が水素またはC₁—C₄—アルキルおよびR¹⁰が水素、C₁—C₄—アルキル、または—COR¹⁵、ここでR¹⁵がC₁—C₄—アルキル、C₁—C₄—ハロアルキル、C₁—C₄—アルコキシ、C₁—C₄—アルコキシ—C₁—C₄—アルキル、C₁—C₄—アルコキシカルボニルまたはC₁—C₄—アルコキシカルボニル—C₁—C₄—アルキルである)、

【0037】

またはR⁹およびR¹⁰がそれらが結合している窒素原子と共に、1個または2個の環窒素原子を含む5または6環原子を有するヘテロ環基、好ましくはピペラ

ジニル、ピペリジノ、ピロリドニル、または1個の環窒素原子および1個の環酸素原子を含む5または6環原子を有するヘテロ環基、好ましくはモルホリノであり、2個の環窒素原子を有するヘテロ環は、所望により $-R^9-R^{10}$ ラジカルにおける窒素原子に結合した C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキルカルボニル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルまたは C_1-C_4 アルコキシカルボニルアルキル基を有していてもよく、1個の環窒素原子および1個の環酸素原子を有するヘテロ環基は、所望により環炭素原子に結合した1個または2個の C_1-C_4 アルキル基を有していてもよく、または R^2 、 R^3 および R^4 の第3が $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ 、ここで R^{11} が水素または C_1-C_4 アルキルおよび R^{12} が水素、 C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_4 アルコキシカルボニル C_1-C_4 アルキル、

【0038】

または R^{11} および R^{12} がそれらが結合している窒素原子と共に、1個または2個の環窒素原子を含む6環原子を有するヘテロ環基、例えば、ピペリジノまたはピペラジニル、または1個の環窒素原子および1個の環酸素原子を含む6環原子を有するヘテロ環基、例えば、モルホリノを意味し、2個の環窒素原子を有するヘテロ環基は、所望により $-R^{11}-R^{12}$ ラジカルにおける窒素原子に結合した C_1-C_4 アルキル基を有していてもよく、または R^2 、 R^3 および R^4 の第3が C_1-C_4 アルキレン $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ (ここで、 R^{11} および R^{12} は各々独立して水素または C_1-C_4 アルキルである)、または R^2 、 R^3 および R^4 の第3が $-CON(R^{13})R^{14}$ (ここで、 R^{13} および R^{14} は各々独立して水素または C_1-C_4 アルキルである)、または(c) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3が、式示されるベンゼン環の隣接炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に、1個または2個が窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である5から9環原子を有するヘテロ環基を意味し、特に、特にインダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、インドリル、ベンゾフラノニルまたはジオキサナフチル基である、および R^5 が水素または C_1-C_4 アルキルである

ものである。

【0039】

他の好ましいIまたはIIIの化合物およびその塩は、Xが酸素原子、 R^1 が C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_{10} -シクロアルキル、 R^2 、 R^3 および R^4 の1個が水素、および(i) R^2 、 R^3 および R^4 の第2が水素、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第3がカルボキシ、 C_1-C_4 -アルコシカルボニルまたは $-N(R^9)R^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は結合した窒素原子と共に、2個の環窒素原子または1個の環窒素原子および1個の環酸素原子を含む5または6環原子を有するヘテロ環基である)、または(ii) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3が、式示されるベンゼン環上の隣接炭素原子に結合し、それらが結合した隣接炭素原子と共に、1個または2個が窒素原子である5または6環原子を有するヘテロ環基を意味するものである。

【0040】

Xが酸素原子であるIまたはIIIの化合物およびその塩の中で更に好ましいのは、 R^1 が C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_5 -シクロアルキル、 R^2 、 R^3 および R^4 の1個が水素、そして(a) R^2 、 R^3 および R^4 の第2が水素、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第3がカルボキシ、 C_1-C_4 -アルコシカルボニルまたは $-N(R^9)R^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は結合した窒素原子と共に1個の環窒素原子および1個の環酸素原子を含む6環原子を有するヘテロ環基である)、または(b) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3が、式示されるベンゼン環上の隣接炭素原子に結合し、該炭素原子と共に、2個が窒素原子である5環原子を有するヘテロ環基を意味するものである。

【0041】

Xが硫黄原子である式IまたはIIIおよびその塩の中で好ましい化合物の更に好ましいのは、 R^1 が C_1-C_4 -アルキル、 R^2 、 R^3 および R^4 の2個が水素、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第3がカルボキシ、 C_1-C_4 -アルコシカルボニル、または $-N(R^9)R^{10}$ (ここで、 R^9 が水素または C_1-C_4 -アルキルおよび R^{10} が $-COR^{15}$ 、ここで R^{15} が C_1-C_4 -アルキル、または R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に、1個または

2個の環窒素原子または1個の環窒素原子および1個の環酸素原子を含む5または6環原子を有するヘテロ環基、好ましくは1個の環窒素原子および1個の環酸素原子を含む6環原子を有するヘテロ環基である)であるものである。

【0042】

式Iにより示される化合物は、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩を形成できる。式Iの化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸、例えば、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸のような水素化ハライド酸、硝酸、硫酸、リン酸；および有機酸、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸および酪酸のような脂肪族モノカルボン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸のような脂肪族ヒドロキシ酸、マレイン酸またはコハク酸のようなジカルボン酸、安息香酸、p-クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸またはトリフェニル酢酸のような芳香族カルボン酸、o-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸または3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸のような芳香族ヒドロキシ酸、およびメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸のようなスルホン酸の塩を含む。塩は、式Iの化合物から、既知の塩形成法により製造し得る。

【0043】

酸性基、例えば、カルボキシル基を含む式Iの化合物は、また塩基、特に当分野で既知の薬学的に許容される塩基と塩を形成できる；適当なこのような塩は、金属塩、特にナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、またはアンモニアまたは薬学的に許容される有機アミンとの塩またはエタノールアミン、ベンジルアミンまたはピリジンのようなヘテロ環式塩基を含む。これらの塩は、式Iの化合物から、既知の塩形成法により製造し得る。

【0044】

本発明の非常に特に好ましい化合物は、以後の実施例に記載のものである。これらの中で、最も好ましい化合物は、式中

(i) XがNH、 R^1 がシクロプロピル、 R^2 および R^4 は各々水素、そして R^3 が $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$ ；または

(ii) XがNH、 R^1 がシクロプロピル、 R^2 および R^4 は各々水素、そして R^3 がモルホリノ；または

(iii) XがNH、 R^1 がシクロブチル、 R^2 および R^4 は各々水素、そして R^3 が4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル；または

(iv) XがNH、 R^1 がシクロブチル、 R^2 および R^4 は各々水素、そして R^3 が-N(CH₃)COCH₃；または

(v) XがNH、 R^1 がイソプロピル、 R^2 および R^4 は各々水素、そして R^3 が-SO₂N(CH₃)₂；または

(vi) XがNH、 R^1 がシクロプロピル、 R^2 および R^4 は各々水素、そして R^3 が4-アセチル-1-ピペラジニル；または

(vii) XがNH、 R^1 がtert-ブチル、 R^2 が水素、そして R^3 および R^4 が一緒に-CH₂-O-CO-を意味する；または

(viii) XがO、 R^1 がシクロブチル、 R^2 および R^4 は各々水素、そして R^3 が-N(CH₃)COCH₃；または

(ix) XがNH、 R^1 がシクロプロピル、 R^2 および R^4 は各々水素、そして R^3 が4-メチル-1-ピペラジニル；または

(x) XがNH、 R^1 がtert-ブチル、 R^2 および R^4 は各々水素、そして R^3 が-N(CH₃)COCH₃；または

(xi) XがNH、 R^1 がイソプロピル、 R^2 および R^4 は各々水素、そして R^3 が-N(CH₂CH₃)COCH₃；または

(xii) XがNH、 R^1 がシクロプロピル、 R^2 および R^4 は各々水素、そして R^3 が-N(CH₃)COCH₂CH₃；

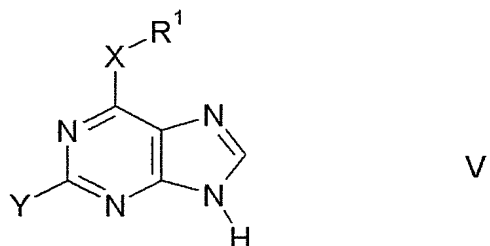
である式IIIの化合物を含み、化合物は遊離形または薬学的に許容される塩、特に塩酸塩またはトリフルオロ酢酸塩である。

【0045】

本発明はまた

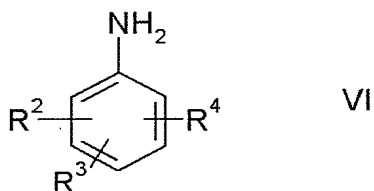
(A)式

【化15】



の化合物を、式

【化16】



〔式中、X、R¹、R²、R³ および R⁴ は前記で定義の通りであり、Yは脱離基であり、式、VおよびVIの反応に関与する以外の遊離官能基は、必要な場合、除去可能な保護基で保護されている〕

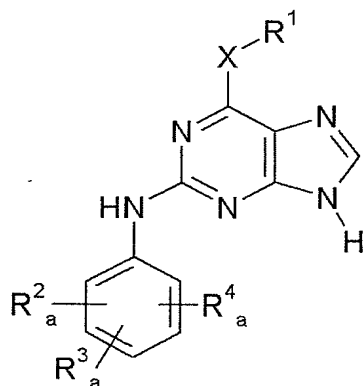
の化合物と反応させる；または

(B) R²、R³ または R⁴ がカルボキシまたはカルボキシアルキル基である式 I の化合物の製造のために、R²、R³ または R⁴ が各々アルコキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルアルキルである式対応する式 I の化合物を開裂させる；または

(C) R²、R³ または R⁴ がアルコキシカルボニルまたはアルコキシカルボニルアルキル基である式 I の化合物の製造のために、R²、R³ または R⁴ がカルボキシまたはカルボキシアルキル基である式 I の化合物を適当にエステル化する；

(D) R²、R³ または R⁴ が前記で定義の式-SO₂N(R¹¹)R¹² である式 I の化合物の製造のために、式

【化17】



VII

[式中、 R^1 が前記で定義の通りおよび R^2_a 、 R^3_a および R^4_a は各々前記で定義の R^2 、 R^3 および R^4 と同じであるが、それらの少なくとも一つは式 $-SO_2-Hal$ (ここで、 Hal はハロゲンである) である]

の化合物を適当にアミノ化する；または

(E) R^2 、 R^3 または R^4 が前記で定義の $-CON(R^{13})R^{14}$ である式 I の化合物の製造のために、 R^2 、 R^3 または R^4 がカルボキシ基である対応する式 I の化合物を適当にアミノ化する；

および所望により、得られた保護形の式 I の化合物を対応する非保護形に変換する；

および得られた遊離または塩形の式 I の化合物を回収する

段階を含む、式 I の化合物およびその塩の製造法を提供する。

【0046】

保護基、その導入およびその除去は、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W. Greene et al., John Wiley & Sons Inc, Second Edition, 1991に記載されている。

【0047】

変法(A)は慣用法を使用して行うことができる。無機溶媒、好ましくはジオキサンまたはN-メチルピロリドンのような極性溶媒中で行うのが簡便である。反応温度は簡便には50から250℃、好ましくは100から150℃である。反応は、強酸、3級塩基または好ましくは、Ag、Cu、Li、Ni、Zn、La、YbまたはSnのような金属イオンにより触媒し得る。反応は、簡便には1から

5当量、例えば1から3当量の式VIの化合物を、式Vの化合物の当量当たり使用して行う。

【0048】

式VおよびVIの化合物は既知であるか、既知の化合物の製造に使用するのと類似の方法により製造し得る。したがって、式Vの化合物は、例えば、WO97/16452に記載または実施例に記載のように製造し得る。

【0049】

変法(B)は、例えば慣用の酸—または塩基—触媒加水分解を使用したエステル開裂のための慣用法により、または実施例に後記のものと同様に言い得る。

【0050】

変法(C)は、慣用のエステル化法を使用して、または実施例に後記のものと同様に言い得る。

【0051】

変法(D)は、既知の方法により、例えば式VIIのハロスルホニル化合物と式 $\text{HN}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} は前記で定義の通りである)の既知の条件下での反応により、または実施例に後記のものと同様に言い得る。式VIIの化合物は既知であるか、または例えば、実施例に後記のような、ハロスルホニル基を導入するベンゼン環上の位置が非置換である対応する化合物と、クロロスルホン酸のようなハロスルホン化剤との反応により既知の化合物の製造に使用されているものと類似の方法により製造し得る。

【0052】

変法(E)は、慣用法により、例えば、対応するカルボキシ化合物を酸ハライドに変換させ、酸ハライドを式 $\text{HN}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} は前記で定義の通りである)の化合物と、既知の条件下で反応させることにより、または実施例に後記のものと同様に言い得る。

【0053】

遊離の式Iの化合物を、慣用の方法で塩形に変形し得、逆もまた同じである。遊離または塩形の式Iの化合物は、水和物または結晶化に使用される溶媒を含む水和物または溶媒和物の形態で入手し得る。

【0054】

式Iの化合物は反応混合物から回収でき、慣用の方法で精製できる。異性体混合物を個々の異性体に、例えば、エナンチオマーに、慣用の方法で、例えば分別結晶により分割できる。

【0055】

遊離または塩形の式Iの化合物は、医薬として有用である。本発明により、また医薬として使用する遊離または薬学的に許容される塩の形の式Iの化合物が提供される。以後まとめて“本発明の薬剤”と呼ぶ遊離または薬学的に許容される塩の形の式Iの化合物は、アレルギー反応を惹き起こす炎症性細胞のアクティベーターであるチロシンプロテインキナーゼsykの活性を阻害する。本発明の薬剤の阻害特性は、以下のアッセイで証明できる：

【0056】

本アッセイにおいて、sykキナーゼによるペプチドのリン酸化における本発明の薬剤の効果を測定する。ホスフェートはアデノシン三リン酸(ATP)の末端から、sykの既知の特異的基質であるビオチン修飾ペプチド、ビオチン-EDPDYEWPSA (Genosysから入手可能)に伝達される。³³P-リン酸化ペプチドは、ストレプトアビジン-ポリビニルトルエン(PVT) Scintillation Proximity Assay(SPA) ビーズ(Amershamから入手可能)に結合し、放射される β -粒子がビーズのフルオロフォアを励起し、光を発する。溶液中の遊離³³P-ATPは、ビーズが浮力により溶液から離れ、ビーズに密接していないため、フルオロフォアを励起しない。シンチレーションカウントはしたがって試験化合物がsykキナーゼによるリン酸化を阻害する程度の尺度である。

【0057】

Optiplate(Canberra Packard)のウェルに、(i) DMSO/蒸留水(10 μ l)中の試験化合物、(ii) 1 mM ビオチン-EDPDYEWPSA (5.5 μ l)、300 μ M ATP (18.3 μ l)および³³P-ATPを、ウェル当たり0.1 μ Ci ³³P-ATP (生産日に1.1 μ l)を添加するのに十分な量で混合し、トリス-塩基(0.36 g)を蒸留水(80 ml)に溶解し、pHを7.5に1 M塩酸で調節し、1 M水性MgCl₂ (1.5 ml)、50 mM水性オルトバナジン酸ナトリ

ウム(30 μ l)および1 M水性ジチオスレイトール(150 μ l)を添加し、容量を蒸留水で120 mlにすることにより調製した緩衝液(緩衝液A)中で容量を2.2 mlにすることにより形成した20 μ lの組成物、(iii)緩衝液A(20 μ l)中の0.5 % w/v sy kキナーゼを添加する。プレート室温で30分振盪しながらインキュベートし、次いで反応をウェルに1リットル当たり373 mlのトリス-緩衝食塩水673.6 g 塩化セシウム、20 ml 0.5 M EDTAおよび27.5 mg ATP(ジナトリウム塩)中で500 mg ストレプトアビジン-PVT SPAビーズを再構築することにより調製した混合物150 μ lの添加により停止させる。プレートを再び室温で30分振盪しながらインキュベートし、次いでTop Seal-S(Canberra Packard)を製造者の指示にしたがって使用して密封し、室温で1時間放置する。得られたシンチレーションを、Packard TopCountを使用して計数し、各ウェルは1分計数する。

【0058】

この工程を、0%から100%阻害の範囲をカバーするように選択した試験化合物の異なる濃度で繰り返し、各化合物に関するsy kキナーゼリン酸化のリン酸化の50%阻害が起こる濃度(IC₅₀)を、濃度阻害曲線から慣用法で決定する。

【0059】

下記の実施例の化合物は、1 μ M以下の程度のIC₅₀値を有する。例えば、下記の実施例1から7の化合物は、各々3 nM、4 nM、5 nM、5 nM、9 nM、10 nMおよび10 nMのIC₅₀値を有する。実施例102から104の化合物は各々5 nM、2 nMおよび3.6 nMのIC₅₀値を有し、実施例138、141、170、172、188および201の化合物は各々14 nM、4.5 nM、10 nM、6 nM、5 nMおよび5 nMのIC₅₀値を有する。

【0060】

それらのsy kキナーゼの阻害をおよび肥満細胞のIgE介在脱顆粒の抑制を考慮すれば、本発明の試薬はsy kキナーゼにより介在される状態、特に炎症性またはアレルギー性状態の処置に有用である。本発明による処置は、対症的または予防的であり得る。

【0061】

したがって、本発明の薬剤は炎症性または閉塞性気道疾患の処置に有用である。本発明が適用できる炎症性または閉塞性気道疾患は、内因性(非アレルギー性)喘息および外因性(アレルギー性)喘息の両方を含み、タイプまたは起源が何であれ、喘息である。喘息の処置はまた、例えば、4歳または5歳より小さい、ゼイゼイ言う症状を示す、そして主用医療関係の確立された患者カテゴリーであり、現在しばしば前兆または初期相喘息として同定されている、“ゼイゼイ言う幼児”と診断された患者の容認される処置であると理解される。(簡便のために、この特定の喘息症状は、“幼児喘鳴症候群”と呼ぶ)。

【0062】

喘息の処置の予防効果は、症状的発作、例えば、急性喘息または気管支収縮発作の頻度または重症度の減少、肺機能における改善または改善された気道過敏症により明らかにされる。例えば、抗炎症性(例えば、コルチコステロイド)または気管支拡張のための、他の対症的治療、即ち、発作が起こった場合の症状的発作の制限または中止のための、またはそれを意図した治療の必要性の減少により明らかであり得る。喘息の予防的利点は、特に、“モーニング・ディッピング”の傾向のある患者に明らかであり得る。“モーニング・ディッピング”は、認識された喘息症候群であり、喘息のかかなりの割合に共通であり、例えば、約午前4時から6時の間、即ち、通常、先に投与された対症的喘息治療から実質的に離れた時間の喘息発作により特徴付けられる。

【0063】

本発明を適用できる他の炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、急性肺損傷(ALI)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、慢性気管支炎またはそれに付随する呼吸困難を含む慢性閉塞性肺または気道疾患(COPDまたはCOAD)、気腫、ならびに他の薬物治療、特に、他の吸入薬治療に続く気道過敏症の悪化を含む。本発明は、また、例えば、急性、アラキドン酸性、カタル性、クループ性、慢性もしくはphthinoïd性の気管支炎を含むいかなるタイプまたは起源の気管支炎の処置に適用可能である。本発明が適用され得るさらなる炎症性または閉塞性気道疾患は、例えば、アルミニウム症、炭粉症、石綿症、石肺症、チローシス(pti

losis)、鉄症、珪肺症、タバコ症および綿繊維肺沈着症を含む、あらゆるタイプまたは起源の塵肺(炎症性、一般に職業上の、粉塵の反復吸入により引き起こされる肺の疾病)を含む。

【0064】

特に好酸球活性化の阻害に関連した、その抗炎症活性を考慮すれば、本発明の薬剤はまた好酸球関連疾患、例えば好酸球増加症、特に、気道および／または肺に作用する限り、ハイパーエオシノフィリア(hypereosinophilia)ならびに、例えば、レフラー症候群、好酸球性肺炎、寄生虫(特に後生動物)侵入(熱帯性好酸球増加症を含む)、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎(チャージ・ストラウス症候群を含む)、好酸球性肉芽腫および医薬反応により惹き起こされる気道に影響する好酸球関連疾患の結果としてのまたは付随する気道の好酸球関連疾患を含む、気道の(例えば、肺組織の病的好酸球増加症性浸潤に関する)好酸球関連疾患の処置に有用である。

【0065】

本発明の薬剤はまた皮膚の炎症性またはアレルギー性状態、例えば、乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、硬皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、類天疱瘡、紅斑性狼瘡、天疱瘡、後天性表皮水疱症および皮膚の他の炎症性またはアレルギー性状態の処置に有用である。

【0066】

本発明の薬剤はまた他の疾患または状態、特に炎症性要素を有する疾患または状態、例えば、結膜炎、乾性角結膜炎および春季カタルのような眼の疾患および状態、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響する疾患、および潰瘍性大腸炎およびクローン病のような炎症性大腸疾患の処置に有用であり得る。

【0067】

本発明の薬剤の、炎症性状態、例えば炎症性気道疾患の阻害における有効性は、動物モデル、例えば、Szarka et al, J. Immunol. Methods(1997)202:49-57; Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis.(1993)148:932-939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest.(1995)96:2924-2931;およびCernadas et al(1999)Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8に記載ような気道炎症または他の炎症性状態のマウス

またはラットモデルにおいて証明し得る。

【0068】

本発明の薬剤はまた抗炎症性または気管支拡張性医薬物質と組み合わせた使用のための共治療剤として、特に前記のような閉塞性または炎症性気道疾患の処置において、例えば、このような医薬の増強剤として、またはこのような医薬の必要な投与量または可能性のある副作用を減少させる手段として有用である。本発明の薬剤は、固形医薬組成物として抗炎症性または気管支拡張性医薬と混合し得、または抗炎症性または気管支拡張性医薬と別々に、前に、同時にまたは後に投与し得る。このような抗炎症性医薬はステロイド、特にブデソニド、ベクラメタゾン、フルチカゾンまたはモメタゾンのようなグルココルチコステロイド、およびカベルゴリン、プロモクリプチンまたはロピニロールのようなドーパミンレセプターアゴニストを含む。このような気管支拡張性医薬は、抗コリン性または抗ムスカリン性医薬、特に臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、および臭化チオトロピウムを含む。本発明の薬剤とステロイドの組合せは、例えば、COPD、または特に喘息の処置に使用し得る。本発明の薬剤と抗コリン性または抗ムスカリン性薬剤またはドーパミンレセプターアゴニストの組合せは、例えば、喘息、または特にCOPDの処置に使用し得る。

【0069】

前記により、本発明はまた必要とする対象、特にヒト対象に、有効量の前記のような遊離または薬学的に許容される塩の式Iの化合物を投与することを含む、sykキナーゼにより介在される状態、例えば、炎症性またはアレルギー性状態、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置法を提供する。他の態様において、本発明はsykキナーゼにより介在される状態の処置のための医薬の製造に使用する、前記のような遊離または薬学的に許容される塩の式Iの化合物を提供する。

【0070】

本発明の薬剤は任意の適当な経路で、例えば、錠剤またはカプセルの形で、例えば、経口で；非経腸、例えば、静脈内；例えば、炎症性または閉塞性気道疾患の処置において吸入により；例えば、アレルギー性鼻炎の処置において、経鼻的に；例えば、アトピー性皮膚炎の処置において皮膚に局所的に；または例えば炎

症性大腸疾患の処置において直腸に投与し得る。

【0071】

更なる態様において、本発明はまた遊離または薬学的に許容される塩の形の式 I の化合物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む医薬組成物を提供する。本組成物は前記の抗炎症性または気管支拡張性薬剤のような共治療剤を含み得る。このような組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤、およびガレヌス分野において既知の方法を使用して調剤し得る。したがって、経口投与形は、錠剤およびカプセルを含む。局所投与用製剤は、クリーム、軟膏、ジェルまたは経皮送達システム、例えばパッチの形を取り得る。吸入用組成物は、エアロゾールまたは他の噴霧可能製剤または乾燥粉末製剤を含み得る。

【0072】

本発明は、(A)吸入可能な形、例えば、エアロゾールまたは他の噴霧可能組成物または吸入可能粒子、例えば微粉形の本発明の薬剤、(B)吸入可能な形の本発明の薬剤を含む吸入可能医薬；(C)吸入可能な形の本発明のこのような薬剤を、吸入装置と付随して含む製品；および(D)吸入可能な形の本発明の薬剤を含む吸入装置を含む。

【0073】

本発明の実施に際し用いられる本発明の薬剤の投与量は、もちろん、例えば、処置する具体的な状態、望む作用および投与の形態に依存して変わる。一般に、吸入による適当な一日投与量は0.1から100mg/kgの範囲であり、一方経口投与の適当な一日投与量は1000mg/kgの範囲である。

【0074】

本発明を以下の実施例により説明する。

【0075】

実施例

実施例で使用する中間体は下記のように製造する：

1. メター(3,5-ジメチルモルホリノ)アニリン
- a. メター(3,5-ジメチルモルホリノ)ニトロベンゼン。
 - 1-フルオロ-3-ニトロベンゼン(2.8 g、0.02 M)および2,6-ジメ

チルモルホリン(12.5 g、0.12 M)をDMSO(33 ml)中で100℃で66時間加熱する。冷却した混合物を水(300 ml)に注ぐ。沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させる；ES+(M+N a) 258.96；mp 126.6-127.8℃。

【0076】

b. メター(3,5-ジメチルモルホリノ)アニリン

メター(3,5-ジメチルモルホリノ)ニトロベンゼン(1 a)(2 g、8.5 mmol)をエタノール(50 ml)中、10% Pd炭素(200 mg)で1.5時間水素化する。触媒を濾過して除去し溶媒を蒸発させて除去して油状物を得る。エナンチオマーをシリカカラムクロマトグラフィーにより分割できる。ES+(M+1) 207.36。

【0077】

2. メターモルホリノアニリン

a. メターモルホリノニトロベンゼン

1-フルオロ-3-ニトロベンゼン(10 g、0.07 M)を使用して、DMSO(116 ml)中のおよびモルホリン(33.5 g、0.38 M)をBrown G.R. et al., Tet. Lett. 40(1999)1219-1222により記載の方法を使用して製造する。沈殿生産物の濾過により、生産物を得る；mp 113.8-115.5℃。

【0078】

b. メターモルホリノアニリン

メターモルホリノニトロベンゼン(2 a)(2 g、9.6 mmol)をエタノールおよび酢酸エチル(50 ml/10 ml)の混合物中、10% Pd炭素(200 mg)で1時間水素化する。触媒を濾過して除去し、溶媒を蒸発により除去して固体を得、それを真空下で乾燥させる；ES+(M+1) 179.35；mp 125.4-127.6℃。

【0079】

3. メター(1-メチルピペラジン)アニリン

a. メター(1-メチルピペラジン)ニトロベンゼン。

1-フルオロ-3-ニトロベンゼン(8.5 ml、0.08 M)および1-メチルピ

ペラジン(22.5ml、0.247M)を、DMSO(100ml)中、100℃で48時間加熱する。冷却した混合物を水(500ml)に注ぐ。水性混合物を0℃に冷却し、48時間後沈殿を濾過により回収し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させる；ES+(M+1)222、mp 107.5-108.2℃。

【0080】

b. メター(1-メチルピペラジン)アニリン

メター(1-メチルピペラジン)ニトロベンゼン(3a)(2g、0.009M)をエタノール(50ml)中、10%Pd炭素(100mg)で0.5時間水素化する。触媒を濾過して除去し、溶媒を蒸発により除去し、油状物を得る；ES+(M+1)191.5；mp 87.6-89.0℃。

【0081】

4. パラー(1-メチルピペラジン)アニリン

a. パラー(1-メチルピペラジン)ニトロベンゼン

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(8.5ml、0.08M)および1-メチルピペラジン(22.5ml、0.247M)をDMSO(100ml)中、100℃で60時間加熱する。冷却した混合物を水(500ml)に注ぎ、沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させる；ES+(M+1)222；mp 57.4-58.9℃。

【0082】

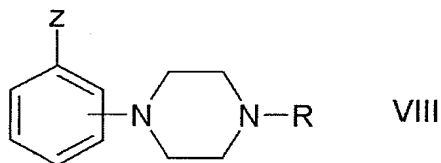
b. パラー(1-メチルピペラジン)アニリン

パラー(1-メチルピペラジン)ニトロベンゼン(4a)(2g、0.009M)をエタノール(50ml)中、10%Pd炭素(250mg)で5時間水素化する。触媒を濾過して除去し、溶媒を蒸発により除去し、固体を得る。ES+(M+1)191.8；mp 101.5-103.4℃。

【0083】

式5aから8b

【化18】



〔式中、ZがNO₂ またはNH₂、および置換ピペラジニル基はZに対してメタまたはパラである〕

の中間体を、上記と同様に製造する。これらは以下の表に、類似の製造法と共に示す：

【表1】

番号	Z	メ/パラ	R	方法	ES+(M+1)	m p (°C)
5 a	NO ₂	m-	COCH ₃	3(a)		151.3-153.6
5 b	NH ₂	m-	COCH ₃	3(b)	220	127.8-129.4
6 a	NO ₂	p-	COCH ₃	4(a)	250	98.2-101.3
6 b	NH ₂	p-	COCH ₃	4(b)	220	138.8-140.7
7 a	NO ₂	m-	COC(CH ₃) ₃	3(a)		146.1-147.0
7 b	NH ₂	m-	COC(CH ₃) ₃	3(b)		
8 a	NO ₂	p-	COC(CH ₃) ₃	4(a)		88.4-90.1
8 b	NH ₂	p-	COC(CH ₃) ₃	4(b)	278	

【0084】

9. N-アセチル-N-エチル-4-アミノアニリン

a. N-アセチル-N-エチル-4-ニトロアニリン

N-エチル-4-ニトロアニリン(1.5 g、9.026 mmol)のベンゼン(15 ml)中の懸濁液に、塩化アセチル(10 ml)を添加し、混合物を40分還流する。溶媒を蒸発により除去する。残渣を酢酸エチル中に溶解し、続いて2 N炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、蒸発させる。生産物を真空下で乾燥させる；ES+(M+1)208.57。

【0085】

b. N-アセチル-N-エチル-4-アミノアニリン

N-アセチル-N-エチル-4-ニトロアニリン(9a)(1.8g、8.64mmol)をTHF(30ml)中、10%Pd炭素(100mg)で1.5時間水素化する。触媒を濾過して除去し、溶媒を蒸発により除去する。生産物はヘキサン中に放置して結晶化し、続いて濾過し、真空下で乾燥させる；ES+(M+1)178.88。

【0086】

10. N-プロピオニル-N-メチル-4-アミノアニリン

a. N-プロピオニル-N-メチル-4-ニトロアニリン。

反応を(9a)に類似した方法を使用し、ベンゼン(30ml)中のN-メチル-4-ニトロアニリン(5g、32.86mmol)を使用し、塩化プロピオニル(15ml)で処理して行う。ES+(M+1)208.88。

【0087】

b. N-プロピオニル-N-メチル-4-アミノアニリン

反応を(9b)に類似した方法を使用し、N-プロピオニル-N-メチル-4-ニトロアニリン(10a)(6.8g、32.86mmol)、THF(75ml)中の10%Pd炭素(447mg)を使用して行う。水素化により油状物を得る。ES+(M+1)178.87。

【0088】

11. 4-(エチルオキザリルアミド)アニリン

a. 4-(エチルオキザリルアミド)-1-tert-ブチルカルボン酸アニリン。

ジクロロメタン(15ml)中のN-tert-ブチルカルボン酸-1,4-フェニレンジアミン(1g、4.8mmol)およびトリエチルアミン(1.34ml)に、エチルオキザリルクロライド(0.655g、4.8mmol)を10℃で添加する。混合物を環境温度で10分攪拌する。混合物をジクロロメタンおよび水に分配する。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、蒸発させる。残渣をジエチルエーテルおよびヘキサンに懸濁させる。濾過および更なるジエチルエーテル/ヘキサンでの洗浄に続き、生産物を真空下で乾燥させる。

【0089】

b. 4-(エチルオキザリルアミド)アニリン

ジクロロメタン(25ml)中の4-(エチルオキザリルアミド)-1-tert-ブチルカルボン酸アニリン(11a)(1.3g、4.2mmol)に、10℃でトリフルオロ酢酸(5ml)を添加し、48時間、5℃で攪拌する。混合物を濃水酸化アンモニウムの添加により塩基性にし、酢酸エチル(200ml)で希釈する。これを水/氷および食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、蒸発させ、次いでシリカカラムクロマトグラフィーにより精製する。生産物をオレンジ色結晶として得る；mp 110-113℃。

【0090】

12. 4-(メチルマロニルアミド)アニリン

a. 4-(メチルマロニルアミド)-1-tert-ブチルカルボン酸アニリン

ジクロロメタン(15ml)中のN-tert-ブチルカルボン酸-1,4-フェニレンジアミン(1g、4.8mmol)およびトリエチルアミン(2ml)の溶液に、メチルマロニルクロライド(1ml、9.6mmol)を10℃で添加する。混合物を環境温度で1時間、次いで40℃で30分攪拌する。懸濁液をジクロロメタンおよび水に分配する。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、蒸発させる。生産物をシリカカラムクロマトグラフィーで精製する。

【0091】

b. 4-(メチルマロニルアミド)アニリン

ジクロロメタン(25ml)中の4-(メチルマロニルアミド)-1-tert-ブチルカルボン酸アニリン(12a)(1.3g、4.2mmol)の溶液に、10℃で、トリフルオロ酢酸(5ml)を添加し、48時間、5℃で攪拌する。2層混合物を0℃で攪拌し、濃水酸化アンモニウムの添加により塩基性とし、酢酸エチル(200ml)で希釈する。これを水/氷および食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、蒸発させ、次いでシリカカラムクロマトグラフィーにより精製する。生産物を黄色結晶として得る；mp 103-105℃。

【0092】

13. 4-ブチルアミドアニリン

a. 4-(ブチルアミド)-1-tert-ブチルカルボン酸アニリン

ジクロロメタン(10ml)中のN-tert-ブチルカルボン酸-1,4-フェニレンジアミン(0.6g、2.88mmol)およびトリエチルアミン(0.803ml)に、塩化ブチリル(0.299ml、2.88mmol)を10℃で添加する。混合物を環境温度で1時間攪拌する。懸濁液をジクロロメタンおよび水に分配する。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、蒸発させ、結晶性生産物を得る；E S+(M+N)301.23。

【0093】

b. 4-(ブチルアミド)アニリン

ジクロロメタン(75ml)中の4-(ブチルアミド)-1-tert-ブチルカルボン酸アニリン(13a)(0.77g、2.77mmol)の溶液に、10℃で、トリフルオロ酢酸(2ml)を添加し、18時間、環境温度で攪拌する。2層混合物を0℃で攪拌し、濃水酸化アンモニウムの添加により塩基性とする。これを水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、蒸発させ、次いでシリカカラムクロマトグラフィーにより精製する。生産物を結晶形で得る。

【0094】

14. N-メチルシクロプロピルアミン

a. N-カルボベンジルオキシシクロプロピルアミン

N-カルボベンジルオキシシクロプロピルアミンの合成は、J. Heterocycl. Chem(1983), 1035に概説の方法に従い、カルボベンジルオキシクロライド(56.3g、0.33M)、シクロプロピルアミン(19.6g、0.344M)、トルエン(400ml)中の炭酸ナトリウム(36.1g、0.34M)および水(400ml)を使用して行う。生産物を無色結晶として得る；E S+(M+1)192.6。

【0095】

b. N-メチル-N-カルボベンジルオキシシクロプロピルアミン

N-カルボベンジルオキシシクロプロピルアミンの合成を、J. Heterocycl. Chem(1983), 1035に概説の方法に従い、DMF(80ml)中のN-カルボベンジルオキシシクロプロピルアミン(14a)(10.5g、0.055M)、水素化ナトリウム(1.4g)およびヨウ化メチル(4ml)を使用して行う。生産物を真空蒸留により精製する。Bp 86-92℃、0.02トル。

【0096】

c. N-メチルシクロプロピルアミン

N-メチルシクロプロピルアミンを、J. Heterocycl. Chem(1983), 1035に概説の方法に従い、N-メチル-N-カルボベンジルオキシシクロプロピルアミン(14b)(11.45g、0.055M)、濃塩酸(4.32ml)、エタノール(135ml)中の10%Pd炭素(700mg)を使用して行う。生産物を得、エーテル溶液として使用する。

【0097】

15. パラー(1-エチルピペラジン)アニリン

a. パラー(1-エチルピペラジン)ニトロベンゼン

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(0.54ml、0.005M)、1-エチルピペラジン(1.9ml、0.015M)および炭酸カリウム(0.69g、0.005M)をアセトニトリル(7ml)中、85℃でN₂下24時間加熱する。冷却した混合物をジクロロメタンおよび水に分配する。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで2回抽出する。合わせた有機層を2回食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、蒸発させて固体を得、それは必要な場合、カラムクロマトグラフィーにより更に精製できる。ES+(M+1)236; mp. 79-81℃

【0098】

b. パラー(1-エチルピペラジン)アニリン

パラー(1-エチルピペラジン)ニトロベンゼン(0.5g、0.002M)を、エタノール/酢酸エチル混合物(12.5ml/2.5ml)中で、10%Pd炭素(50mg)で24時間水素化する。触媒を濾過して除去し、溶媒を蒸発により除去して固体を得、それを真空下で乾燥させる。ES+(M+1)206; mp. 77-78℃

【0099】

式VIIIの中間体16aから18bは、15aおよび15bと同様に製造する。これらを以下の表に示す。

【表2】

番号	Z	メカハラ	R	方法	ES+(M+1)	mp(°C)
16a	NO ₂	p-	CH ₂ CH ₂ OH	15(a)	252	98-100.5
16b	NH ₂	p-	CH ₂ CH ₂ OH	15(b)	222	—
17a	NO ₂	p-	CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	15(a)	—	—
17b	NH ₂	p-	CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	15(b)	264	—
18a	NO ₂	p-	COOCH ₂ CH ₃	15(a)	—	114-117

【0100】

パラ-(1-ヒドロキシピペリジン)ニトロベンゼン(19(a))を、1-フルオロ-4-ニトロベンゼンおよび4-ヒドロキシピペリジンから15(a)と同様に製造する；ES+(M+1)223。

パラ-(1-ヒドロキシピペリジン)アニリン(19(b))を、19(a)から15(b)と同様に製造する；TOF ES+(M+1)193。

【0101】

20. 1-(4-アニリノ)-2-ピロリジノン

1-(4-ニトロフェニル)-2-ピロリジノン(1g、0.004M)を、酢酸エチル(75ml)中、5%Pd炭素(160mg)で18時間水素化する。触媒を濾過して除去し、溶媒を蒸発により除去し、固体を得る。ES+(M+1)177；mp.129-130°C

【0102】

21. 3,3-ジメチル-1-(4-アニリノ)-2-アゼチジノン

3,3-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)-2-アゼチジノン(985mg、0.004M)を酢酸エチル(100ml)中、5%Pd炭素(150mg)で1時間水素化する。触媒を濾過して除去し、溶媒を蒸発により除去し、固体を得る。ES+(M+1)191；mp.113-114°C。

【0103】

式IIIの化合物を以下の一般的方法の一つにより製造する：

方法A：対応する式Vの2-クロロ-6-置換プリンを1.5から3当量の適当な式VIのアニンと90および190℃の間の温度で3および78時間の間の時間、加熱する。必要な生産物を(i)反応混合物からの沈殿、メタノール、エタノール、水またはジオキサンでの洗浄および所望によりジオキサン中のHClでの処理による塩酸塩の単離または(ii)メタノールまたはエタノールまたはからの濃縮または(iii)濃縮、続くフラッシュシリカクロマトグラフィーまたは分取HPLCによる直接精製により単離する。

【0104】

方法B：式Vのプリンを1.5当量の式VIのアニンおよび1.5当量のジイソプロピルエチルアミンと130℃で16-96時間加熱し、生産物を酢酸エチルおよび水に分配し、続いて酢酸エチルで抽出し、フラッシュクロマトグラフィーにより濃縮および精製した以外、方法Aの通りである。

【0105】

方法C：反応混合物を酢酸エチルおよび水に分配し、1N NaOHまたは飽和水性NaHCO₃、酢酸エチルで抽出し、フラッシュクロマトグラフィーにより濃縮および精製した以外、方法Aの通りである。

【0106】

方法D：エタノール、THF/水性メタノールまたはTHF/水中の対応するエステルを2.5から13当量の1N NaOHまたはLiOHで室温で処理する。混合物を1N塩酸で中和し、溶媒を除去する。生産物をエタノールに溶解し、濾過し、濾液を蒸発させることにより単離する。

【0107】

方法E：濃塩酸またはトリフルオロ酢酸を加熱混合物に添加して、方法Aの通りである。

【0108】

方法F：方法Aの通りであり、続いて生産物をクロロスルホン酸で処理する。得られる塩化スルホニルの400 μ Lの溶液を、式HN(R¹¹)R¹²の適当なアミンの1M溶液に添加し、2時間後、溶媒を除去し、生産物を分取HPLCにより精製する。

【0109】

方法G：銀トリフラート(1当量)を加熱反応混合物に添加し、方法Aの通り。

【0110】

方法H：対応するカルボン酸をDMF中、THFに溶解した1当量の適当な式 $\text{HN}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ のアミンおよび等量のN-ジメチルアミノピリジンおよびベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートと、20℃で16時間攪拌する。生産物を反応混合物から1N塩酸での処理により、続いて、フラッシュシリカクロマトグラフィーでの精製により単離する。

【0111】

方法I：対応するカルボン酸を過剰の塩化チオニルと反応させ、対応する酸クロライドを得、それをベンゼン中の適当な式 $\text{HN}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ のアミン、または適当なアルコールで処理する。生産物を蒸発により単離し、分取HPLCにより精製する。

【0112】



方法J：対応する式Vの2-クロロ-6-置換プリンおよび適当な式VIのアニリン(2.2当量)を140℃、パワー50%で10分マイクロ波処理し、続いてメタノールで粉碎する。生産物を濾過により単離する。

【0113】


実施例1から221と名付けた式IIIの化合物を、使用する一般的方法と共に以下の表に示す。表中、CyPrはシクロプロピル、CyBuはシクロブチル、CyPeはシクロペンチルおよびBnPpはN-ベンジルピペリジルを意味する。

【0114】

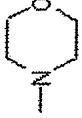

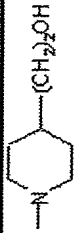
【表3】

例	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	方法
1	NH	CyPr	-CH=N-NH-		H	A
2	NH	CyPr	H	-CH=N-NH-		A
3	NH	CyPr	H	NHCOOC(CH ₃) ₃	H	C
4	NH	CH ₃ CH ₂ -	H	-CH=N-NH-		A
5	NH	CyPr	H		H	B
6	NH	CyBu	H	N(CH ₃)COCH ₃	H	A
7	NH	CyBu	-NH-N=CH-		H	A
8	NH	CyPrCH ₂ -	H	-CH=N-NH-		A
9	NH	CyPr	H	-CONHCH(CH ₃) ₂	H	C
10	NH	CH ₃ CH ₂ -	H	N(CH ₃)COCH ₃	H	A
11	NH	CyPr	H		H	B
12	NH	CyBu	H	-NH-N=CH-		A
13	NH	CyPr	H	N(CH ₃)COCH ₃	H	A
14	O	CyBu	-CH=N-NH-		H	A
15	NH	(CH ₃) ₃ C-	-CH=N-NH-		H	E
16	NH	CyPrCH ₂ -	-NH-N=CH-		H	E
17	NH	CyPrCH ₂ -	H	N(CH ₃)COCH ₃	H	A
18	O	CyBu	-NH-N=CH-		H	E

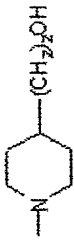
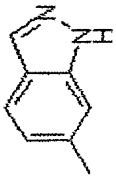
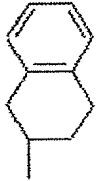
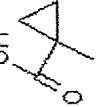
【表4】

19	NH	CyPr	H	-COOCH ₃	H	C
20	NH	CyBu	H	-CONHCH(CH ₃) ₂	H	C
21	NH	CyBu	H	-CH=N-N(CH ₃) ₂		A
22	NH	CyPr	H	-CH=N-N(CH ₃) ₂		A
23	NH	CyBu	H	-NHCOCH ₂ COOCH ₃	H	A
24	NH	-CH ₂ -CH=CH ₂		-CH=N-NH-	H	E
25	N(CH ₃)	CyPr		-NH-N=CH-	H	E
26	NH	CyBu	H	-COOCH ₃	H	C
27	NH	CyPr	H	H	H	A
28	NH	(CH ₃) ₂ CH-	H	-N(CH ₃)COCH ₃	H	A
29	NH	CyPr	H	-CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	H	C
30	NH	CyPr	H	-CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	H	C
31	NH	CH ₂ CH ₂ OH	H	-N(CH ₃)COCH ₃	H	A
32	NH	CH ₂ CH ₂ OH	H		H	A
33	NH	CyBu	H	-NHCOCH ₃	H	A
34	N(CH ₃)	CyPr		-CH=N-NH-	H	E
35	N(CH ₃)	CyPr	H	-N(CH ₃)COCH ₃	H	A
36	NH	CyPe	H	-N(CH ₃)COCH ₃	H	A

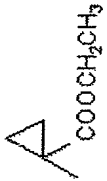
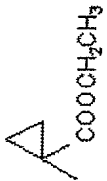
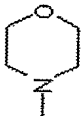
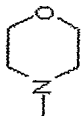

【表5】

37	NH	CyBu	H		H	C
38	NH	CyBu	H	-NH ₂	H	C
39	NH	BnPr	-OCH ₃	H	-OCH ₃	E
40	N(CH ₃)	CH ₃	H	-N(CH ₃)COCH ₃	H	A
41	NH	CyPr	H	H	-OCH ₃	A
42	NH	CyBu	H	-NHCH ₃	H	A
43	NH	CyBu	H	-NHCO(CH ₂) ₄ CH ₃	H	A
44	NH	CyPr	-OCH ₃	H	-OCH ₃	A
45	NH	CyPr	H	H	-SO ₂ NH ₂	A
46	NH	CyBu	H	-NHCOOC(CH ₃) ₃	H	C
47	N(CH ₃)	CH ₃	H		H	A
48	NH	CyPr	H	-CH ₂ COOH	H	D
49	NH	CyBu	H	-CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	H	C
50	NH	CyPr	H	H		B
51	NH	CyBu	H	H	-OCH ₃	E
52	NH	CyPr	H	H	-COOCH ₂ CH ₃	C
53	NH	(CH ₃) ₄ CH-	H	H	-OCH ₃	E
54	NH	CyPr	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	A

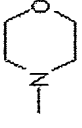
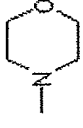

【表6】

55	NH	CyPe	H	H	-OCH ₃	A
56	NH	CyBu	H	H	-COOCH ₂ CH ₃	C
57	NH	CyPe	H	H	-OCH ₃	A
58	NH	CyBu	H	-CH ₂ COOH	H	D
59	NH	CyBu	H	H		B
60	NH	BnPp	H	N(CH ₃)COCH ₃	H	E
61	NH	CyBu	H	H	-COOH	D
62	NH	BnPp	H	H	H	A
63	NH		-OCH ₃	H	-OCH ₃	A
64	NH		H	CH ₃ SO ₂ NHCH ₃	H	A
65	NH	CyPr	H	-NH ₂	H	D
66	NH		H	N(CH ₃)COCH ₃	H	D
67	NH	CH ₃	H	N(CH ₃)COCH ₃	H	A






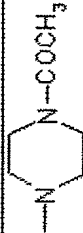
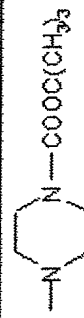
【表7】

68	NH		H	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$	H	A
69	NH		$-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$		H	A
70	NH	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H		H	A
71	NH	CH_3	H		H	A
72	NH	CyBu	H	$-\text{NHCOCOCCH}_2\text{CH}_3$	H	A
73	NH	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{COOCH}_3$	H	A
74	NH	CyBu	H	$-\text{SO}_2\text{NH}_2$	H	F
75	NH	CyBu	H	$-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$	H	F
76	NH	CyBu	H	$-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	F
77	NH	CyBu	H		H	F
78	NH	CyBu	H	$-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	F
79	NH	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{COOH}$	H	D
80	NH	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$	H	H
81	NH	CyPr	H	$-\text{CONHCH}_3$	H	C

【表8】

82	NH	CyPr	H	H	-CONHCH ₃	C
83	NH	CyBu	H	H	-CONHCH ₃	C
84	NH	-(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	-N(CH ₃)COCH ₃	A
85	NH	-(CH ₂) ₄ CH ₃	H		H	A
86	NH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	-N(CH ₃)COCH ₃	A
87	NH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H		H	A
88	NH	CyPr	H	H	-NHCOCF ₃	B
89	NH	-CH ₂ CH ₃	H	H	-CON(CH ₃) ₂	I
90	NH	CyBu	H	H	-N(CH ₂ CH ₃)COCH ₃	A
91	NH	CyPr	H	H		C
92	NH	CyPr	H	H	-COOH	D
93	NH	CyBu	H	H	-COOH	D
94	NH	-CH ₂ CH ₃	H	H	-COOCH(CH ₃) ₂	I
95	NH	CyBu	H	H	-N(CH ₃)COCH ₂ CH ₃	A
96	O	CyBu	H	H	-N(CH ₃)COCH ₃	G
97	O	CyBu	H	H	-COOCH ₃	G

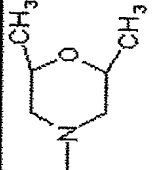



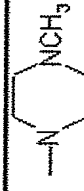
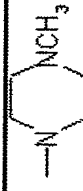
【表9】

98	O	CyBu	H		H	G
99	O	-CH ₂ CH ₃	H	-N(CH ₃)COCH ₃	H	G
100	O	-CH ₂ CH ₃	H	-COOCH ₃	H	G
101	O	-CH ₂ CH ₃	H		H	G
102	NH	CyPr	H		H	A
103	NH	CyPr	H		H	A
104	NH	CyBu	H		H	A
105	NH	CyBu	H	H		A
106	NH	CyBu	H		H	A
107	NH	CyBu	H	-SO ₂ NHCH ₂ CH ₃	H	F
108	NH	CyBu	H	-SO ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	F

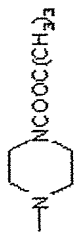
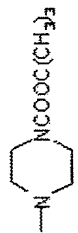
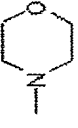
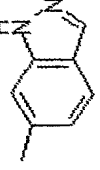
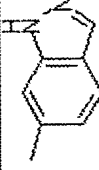
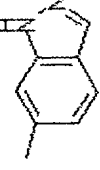
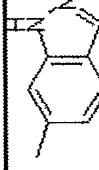
【表10】

109	NH	CyBu	H	$-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	F
110	NH	CyBu	H	$-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	H	F
111	NH	CyBu	H	$-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	H	F
112	NH	CyBu	H	$-\text{SO}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{---}$	H	F
113	NH	CyBu	H	$-\text{SO}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{N}-\text{CH}_3$	H	F
114	NH	CyBu	H	$-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{COOCH}_3$	H	F
115	NH	CyBu	H	$-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	H	F
116	NH	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{SO}_2\text{NH}_2$	H	F
117	NH	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$	H	F
118	NH	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	F
119	NH	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{SO}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{O} \begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{---} \end{array}$	H	F
120	NH	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{SO}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{N}-\text{CH}_3$	H	F
121	NH	CyBu	H	H	H	A
122	NH	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	H	H	A

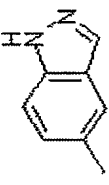
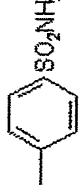
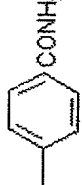

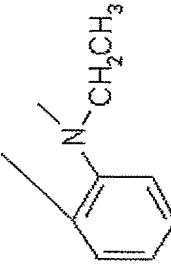


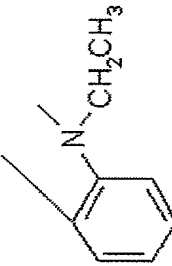

【表11】

123	NH	CyPrCH ₂ -	H	H	H	A
124	NH	CyPr	H		H	B
125	NH	-CH ₂ CH ₃	H	-CONHCH ₃	H	C
126	NH	-CH ₂ CH ₃	H	-CONHCH(CH ₃) ₂	H	C
127	NH	-C(CH ₃) ₃	H		H	A
128	NH	-C(CH ₃) ₃	H	-COOCH ₃	H	A
129	NH	CyPr	H	H		A
130	NH	CyBu	H	-CONHCH ₃	H	C
131	S	-CH ₂ CH ₃	H	N(CH ₃)COCH ₃	H	C
132	NH	CyBu	H		H	A
133	NH	CyPr	H	H		A
134	NH	CyBu	H	H		A

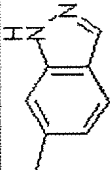

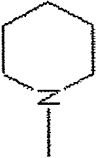
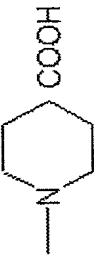
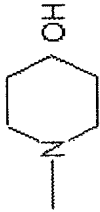
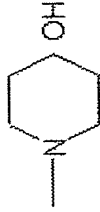
【表12】

135	NH	CyPr	H	H	H		A
136	NH	CyBu	H	H	H		A
137	S	-CH ₂ CH ₃	H	H	-COOCH ₃	H	C
138	NH	-C(CH ₃) ₃	H	H	-N(CH ₃)COCH ₃	H	A
139	S	-CH(CH ₃) ₂	H	H		H	C
140	S	-CH(CH ₃) ₂	H	H	-COOCH ₃	H	C
141	NH		-CH=CH-CH=N-		H	H	A
142	NH		H	H	H	-OCH ₃	A
143	NH		H	H	-N(CH ₃)COCH ₃	H	A
144	NH		H	H	H	H	A

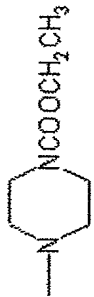

【表13】

145	NH		-OCH ₃	H	-OCH ₃	A
146	NH		H	-N(CH ₃)COCH ₃	H	A
147	NH		-OCH ₃	H	-OCH ₃	A
148	NH				H	A
149	NH		H	-N(CH ₃)COCH ₃	H	A
150	NH				H	A
151	NH		-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	A

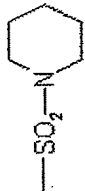
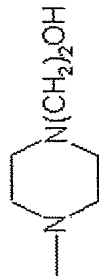
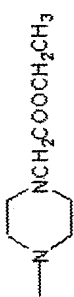
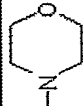
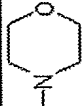
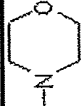

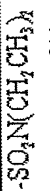
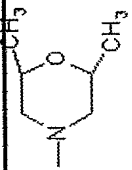
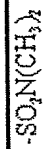
【表14】

152	NH		-OCH ₃	H	-OCH ₃	A
153	S	-CH ₂ CH ₃	H		H	C
154	NH	-CH ₂ CH ₃	-S-CH=N-			C
155	NH	CyPr	H		H	A
156	NH	-CH ₂ CH ₃	-CH=CH-CH=N-			A
157	NH	CyBu	H		H	D
158	NH	CyBu	H		H	A
159	NH	CyPr	H		H	A
160	NH	CyPr	-S-CH=N-			J
161	NH	CyBu	-S-CH=N-			J
162	NH	-C(CH ₃) ₃	-S-CH=N-			J

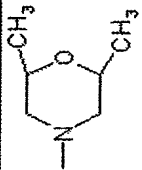
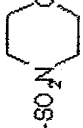
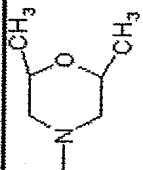

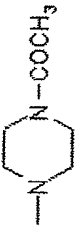
【表15】

163	NH	CyPr	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-		H	J
164	NH	CyPr	H		H	B
165	NH	CyPr	H	-N(CH ₂ CH ₃)COCH ₃	H	A
166	NH	-CH ₂ CH ₃	H	-N(CH ₂ CH ₃)COCH ₃	H	A
167	NH	CyBu	H		H	B
168	NH	-CH ₂ CH ₃	H	-NHCOOC(CH ₃) ₃	H	A
169	NH	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-NHCOOC(CH ₃) ₃	H	A
170	NH	-CH(CH ₃) ₂	H	-N(CH ₂ CH ₃)COCH ₃	H	A
171	NH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	-N(CH ₂ CH ₃)COCH ₃	H	A
172	NH	CyPr	H	-N(CH ₃)COCH ₂ CH ₃	H	A
173	NH	-CH ₂ CH ₃	H	-N(CH ₃)COCH ₂ CH ₃	H	A
174	NH	-CH(CH ₃) ₂	H	-N=CH·S-		A
175	NH	-(CH ₂) ₄ CH ₃	H	-N=CH·S-		A
176	NH	-CH ₃	H	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	F
177	NH	CyPe	H	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	F
178	NH	-CH ₂ CH ₃	H	-SO ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	F

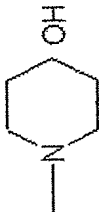
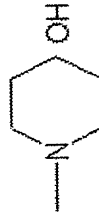
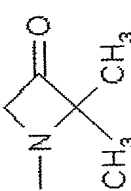
【表16】

179	NH	-CH ₂ CH ₃	H		H	F
180	NH	CyBu	H		H	B
181	NH	CyPr	H		H	B
182	NH	-CH ₂ CyPr	H		H	A
183	NH	-CH(CH ₃) ₂	H		H	A
184	N(CH ₃)	CyPr	H		H	A
185	NH	CyPe	H		H	A
186	NH	-CH(CH ₃) ₂	H		H	F
187	NH	CyPe	H		H	A
188	NH	-CH(CH ₃) ₂	H		H	F

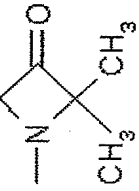
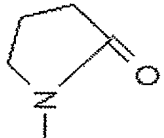
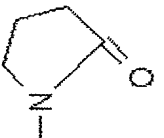


【表 17】

189	NH	-CH ₃	H		H	A
190	NH	-CH(CH ₃) ₂	H		H	F
191	NH	-(CH ₂) ₄ CH ₃	H		H	A
192	NH	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	F
193	NH	-CH ₃	H	-SO ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	F
194	NH	-CH ₃	H		H	F
195	NH	-C(CH ₃) ₃	H		H	A
196	NH	-(CH ₂) ₄ CH ₃	H	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	F
197	NH	CyBu	H	-COOCH ₂ CH ₃	H	A
198	NH	-C(CH ₃) ₃	H	H	H	A
199	NH	-C(CH ₃) ₃	H	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	H	A
200	NH	-CH ₂ CyPr	H	-CH ₂ -O-CO-	H	A

【表18】

201	NH	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$	A
202	NH	CyPe	H	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$	A
203	NH	CyPr	H	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	A
204	NH	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	H	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$	A
205	NH	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COCH}_3$	A
206	NH	$-\text{CH}_2\text{CyPr}$	H	$-\text{N}=\text{CH}\cdot\text{S}-$	A
207	NH	$-\text{CH}_2\text{CyPr}$	H		A
208	NH	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H		A
209	NH	CyBu	H	$-\text{N}(\text{COCH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	A
210	NH	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$	H	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$	A
211	NH	CyBu	H	$-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	I
212	NH	CyBu	H		A

【表19】

213	NH	CyPr	H		H	A
214	NH	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{CH}_3$	H	A
215	NH	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{CH}_3$	H	A
216	NH	CyPr	H		H	A
217	NH	CyPr	H	$-\text{NHCOOCH}_3$	H	A
218	NH	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H		H	A
219	NH	CyBu	H		H	B
220	NH	CyBu	H	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$	H	A
221	NH	CyPe	H		H	A

上記実施例の特定の製造を以下により詳述する：

使用する略語は以下の通りである：

NMP：N-メチルピロリドン

DCM：ジクロロメタン

THF：テトラヒドロフラン

PyBOP：ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス- π -ピロリジノーホス

ホニウムヘキサフルオロホスフェート

DMA P：N,N-ジメチル-4-アミノピリジン

DMF：ジメチルホルムアミド

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

TLC：薄層クロマトグラフィー

【0116】

実施例 5

a. シクロプロピルアミン(6.65 g、0.116 M)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(20.8 ml、0.116 M)をn-ブタノール(200 ml)中の2,6-ジクロロプリン(20 g、0.106 M)の懸濁液に添加する。混合物を60℃で20時間攪拌する。混合物を冷却し、沈殿を濾過により単離し、n-ブタノールで洗浄し、真空下で乾燥させ、6-シクロプロピルアミノ-2-クロロプリンを得る；ES+(M+1)209.5；mp 249.7℃分解。

【0117】

b. NMP(2.5 ml)中の6-シクロプロピルアミノ-2-クロロプリン(0.535 g、2.5 mmol)および4-モルホリノアニリン(0.683 g、3.8 mmol)の溶液を、130℃で攪拌する。固体が溶解した後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.65 ml、3.8 mmol)を添加し、混合物を130℃で48時間攪拌する。混合物を冷却し、酢酸エチルおよび水に分配する。層を分離し、水性層を酢酸エチル(2回100 ml)で抽出する。合わせた有機層を蒸発させ、残渣をシリカカラムクロマトグラフィーで精製する(4%メタノール：DCM)。生産物を褐色固体として単離し、それを真空下で乾燥させる；ES+(M+1)352；mp 201.9-203.7℃。

【0118】

実施例6

a. シクロブチルアミン(20 g、0.28 M)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(50.4 ml、0.28 M)を、n-ブタノール(480 ml)中の2,6-ジクロロプリン(48.4 g、0.25 M)の懸濁液に添加する。混合物を60℃で20時間攪拌する。混合物を冷却し、沈殿を濾過により分離し、n-ブタノールで洗浄し、真空下で乾燥させ、6-シクロブチルアミノ-2-クロロプリン; ES+(M-1)222.5; mp 237.8℃分解。

【0119】

b. NMP(1 ml)中の6-シクロブチルアミノ-2-クロロプリン(100 mg、0.447 mmol)、4-アミノ-N-メチルアセトアニリド(220 mg、1.34 mmol)の溶液を145℃で、アルゴン下攪拌する。7時間後、溶媒を蒸発により除去し、残渣をメタノールに懸濁させ、懸濁液を3分超音波処理する。固体を濾過により分離し、冷メタノールで洗浄し、真空下で乾燥させる; ES-(M-1)350; mp 314-318℃。

【0120】

実施例19

a. NMP(2 ml)中の6-シクロプロピルアミノ-2-クロロプリン(5 a)(0.209 g、1 mmol)および4-アミノ安息香酸メチル(0.377 g、2.5 mmol)の溶液を130℃で16時間攪拌する。混合物を水で希釈し、4 N水酸化ナトリウムで処理して、pH 14とする。溶液を酢酸エチル(4回100 ml)で抽出する。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、蒸発させる。残渣をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物を得る; ES+(M+1)325.3。

【0121】

実施例34

a. N-メチルシクロプロピルアミン(50 ml)の攪拌したエーテル溶液に、2,6-ジクロロプリン(1.3 g、6.8 mmol)を添加する。15分後、n-ブタノール(3 ml)を添加し、懸濁液を40℃で1時間超音波処理する。更に等量のn-ブ

タノールを添加し、超音波処理を2.5時間続ける。混合物を環境温度で16時間攪拌する。沈殿を濾過により単離し、エーテル/メタノールで洗浄し、真空下で115℃で乾燥させ、6-N-メチルシクロプロピルアミノ-2-クロロプリンを得る；ES+(M+1)223.5；mp 234-235℃分解。

【0122】

b. NMP(1.7ml)中の6-N-メチルシクロプロピルアミノ-2-クロロプリン(0.2g、0.89mmol)の温溶液に、N-アミノインダゾール(0.26g、1.96mmol)および濃塩酸(7.7ml)を添加する。混合物を107℃で20時間および環境温度で48時間攪拌する。溶媒を蒸発により除去し、残渣をメタノールで粉碎する。固体を濾過により単離し、メタノールで洗浄し、真空下で100℃で乾燥させる。固体を更にシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、メタノールから結晶化させる；ES+(M+1)321.3；mp 289-292℃。

【0123】

実施例75

a. NMP(25ml)中の6-シクロブチルアミノ-2-クロロプリン(6a)(5g、22.35mmol)およびアニリン(6.1ml、67mmol)の溶液を150℃で6時間加熱し、冷却させる。環境温度で16時間の放置により、得られる結晶を濾過により単離し、ジオキサン(50ml)で洗浄し、乾燥させて6-シクロブチルアミノ-2-アニリノプリンを得る；ES+(M+1)280.86；mp 312-314℃。

【0124】

b. 6-シクロブチルアミノ-2-アニリノプリン(200mg、0.631mmol)を注意深くクロロスルホン酸(2ml)に添加する。溶液を50℃で2時間攪拌する。環境温度に冷却した後、混合物を氷/水(20ml)に滴下する。沈殿を濾過し、冷水(5ml)で洗浄する。固体である6-シクロブチルアミノ-2-(4-クロロスルホニルアニリノ)プリンはNMP(2ml)に溶解する。

【0125】

c. メチルアミンのエタノール(1ml)中の1M溶液に、400μlのNMP中の

6-シクロブチルアミノ-2-(4-クロロスルホニルアニリノ)プリンを添加する。2時間後、溶媒を除去し、残渣を分取HPLCを使用して精製する；ES+(M+1)374.4。

【0126】

実施例79

a. n-ブタノール(3ml)中の2,6-ジクロロプリン(2g、10.6mmol)の懸濁液に、エチルアミン(THF中2M)(15ml)を添加する。溶液を84℃で2.5時間、次いで環境温度に冷却し、更に2時間攪拌する。得られる沈殿を濾過により単離し、n-ブタノール、メタノールおよび酢酸エチルで洗浄する。固体を70℃で、真空下、16時間乾燥させ、6-エチルアミノ-2-クロロプリンを得る；ES+(M+1)197.5、198.2；mp 237-239℃。

【0127】

b. NMP(0.77ml)中の6-エチルアミノ-2-クロロプリン(200mg、1mmol)、メチル-4-アミノ安息香酸(382mg、2.5mmol)を123℃で、アルゴン下攪拌する。22時間後、溶媒を蒸発により除去し、残渣をメタノールに懸濁させ、懸濁液を3分超音波処理する。固体を濾過により分離し、冷メタノールで洗浄し、真空下で乾燥させ、続いて更にシリカカラムクロマトグラフィーにより精製する。生産物をメタノールから結晶化し、6-エチルアミノ-2-(メチル-4-アミノ安息香酸)プリンを得る；ES+(M+1)312.84；mp 229-230℃。

【0128】

c. THF/水(1:1)(55ml)中の6-エチルアミノ-2-(メチル-4-アミノ安息香酸)プリン(0.7g、2mmol)の懸濁液に、水(17ml)中の水酸化リチウム1水和物(1.1g、26mmol)を添加する。混合物を55℃で48時間攪拌する。溶媒を蒸発により除去し、残渣を水中で超音波処理する。固体を濾過により除去し、濾液を濃塩酸で中和する。沈殿を濾過により単離し、水で洗浄し、真空下で75℃で乾燥させる；ES+(M+1)398.71；mp 301-303℃分解。

【0129】

実施例80

45℃で撹拌しているDMF(1ml)中の6-エチルアミノ-2-(メチル-4-アミノ安息香酸)プリン(79c)(50mg、0.1493mmol)の溶液に、THF(0.5ml)中のDMA P(20mg)および2Mエチルアミンを添加する。混合物を25℃に冷却し、PyBOP(78mg)を添加する。混合物を環境温度で20時間撹拌し、その後溶媒を除去する。残渣を水に懸濁させ、2分超音波処理する。混合物をpH4に1N塩酸で酸性化する。生産物を濾過により単離し、水で洗浄し、真空下で乾燥させる。生産物を更に分取TLCを使用して精製し、結晶性固体を得ることができる；ES+(M+1)325；mp 295℃分解。

【0130】

実施例89

実施例94aで製造した10mlのベンゼン中の6-エチルアミノ-2-(メチル-4-アミノベンゾイルクロライド)プリンの懸濁液とジメチルアミン(メタノール中33%溶液)(2ml)の混合物を40分超音波処理し、環境温度で48時間撹拌する。溶媒を真空で除去し、残渣を水に懸濁させる。その水を傾捨し、油状残渣を分取HPLCにより精製する。生産物を温メタノールから結晶化し、真空下、70℃で乾燥させる；ES+(M+1)325.64；mp 262-264℃分解。

【0131】

実施例94

a. 塩化チオニル(12ml)中の6-エチルアミノ-2-(メチル-4-アミノ安息香酸)プリン(79c)(150mg、0.502mmol)を、アルゴンを介した泡立てにより、環境温度で16時間撹拌する。更に塩化チオニル(5ml)を添加し、反応を20時間続ける。6-エチルアミノ-2-(メチル-4-アミノベンゾイルクロライド)プリンである残渣をベンゼン(20ml)に溶解する。

【0132】

b. 10mlのベンゼン中の6-エチルアミノ-2-(メチル-4-アミノベンゾイルクロライド)プリンの懸濁液に、イソプロパノール(1.5ml)およびトリエチルアミン(0.2ml)を添加する。混合物を30分超音波処理し、環境温度で48

時間攪拌する。溶媒を真空で除去し、残渣を水と加熱する。得られる結晶性固体を濾過により単離し、水で洗浄する。それを更に分取HPLCにより精製し、無色固体を得る；ES-(M-1)340。

【0133】

実施例96

a. 金属ナトリウム(1.53g、0.067M)を、シクロブタノール(8g、0.11M)および乾燥THF(20ml)の混合物に、90℃で、窒素下4時間溶解する。混合物を0℃に冷却し、2,6-ジクロロプリン(4.39g、0.024M)を添加する。混合物を環境温度で0.5時間攪拌し、その後氷酢酸(10ml)および水(30ml)を添加する。沈殿を濾過により単離し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、無色固体、6-シクロブチルエーテル-2-クロロプリンを得る；ES+(M+1)224.74；mp 247.6-249.7℃分解。

【0134】

b. NMP(2ml)中の6-シクロブチルエーテル-2-クロロプリン(0.22g、0.98mmol)の懸濁液に、銀トリフラート(0.252g、0.98mmol)を添加する。混合物を120℃に加熱し、溶解させる。この溶液に、4-アミノ-N-メチルアセトアニリド(0.402g、2.4mmol)および混合物を120℃で16時間攪拌する。混合物を冷却し、水(10ml)および酢酸エチル(20ml)を添加する。相を分離し、水性相を酢酸エチル(2回30ml)で抽出する。合わせた有機層を水(30ml)、飽和食塩水(50ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、蒸発させる。残渣を更にシリカカラムクロマトグラフィーにより精製する；ES+(M+1)352.72。

【0135】

実施例131

a. 乾燥THF(8ml)中のエタンチオール(0.93ml、12.5mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(0.48g、12.5mmol)を添加する。発泡が静まったら、2,6-ジクロロプリン(0.945g、5mmol)を添加する。混合物を環境温度で、窒素下、1.5時間攪拌し、次いで2時間加熱還流する。混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去し、シリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、6-エタ

ンメルカプト-2-クロロプリンを得る；ES+(M+1)215.3、217.2；mp 262-263℃。

【0136】

b. NMP(0.5ml)中の6-エタンメルカプト-2-クロロプリン(107mg、0.5mmol)および4-アミノ-N-メチルアセトアニリド(246mg、1.5mmol)の溶液を140℃で17時間加熱する。冷却した混合物を水に注ぎ、酢酸エチル(3回50ml)で抽出する。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、蒸発させる。残渣をシリカカラムクトマトグラフィーで精製し、無色結晶性生産物を得る；ES+(M+1)342.76/343.46；mp 219-220℃。

【0137】

実施例220

実施例6(500mg、1.42mmol)をジクロロメタン(5ml)および水(5ml)の混合物中でスラリーにする。水性4N水酸化ナトリウムを添加し、水性層をpH10に調節する。有機層を廃棄し、水性層を酢酸エチルで抽出する。溶媒を除去して固体を得、それをジクロロメタン中でスラリーにし、濾過し、乾燥させる；無色固体を得る。HPLC保持時間2.669分(Hewlett Packard Chemstationでλ=254nmで、Phenomenex Luna C8 50mm×0.2mmカラム、ポアサイズ3μm、50℃で；A=クエン酸-リン酸緩衝液pH3；B=アセトニトリル；勾配0から95%のBを0.7ml/分で3分)。

【0138】

他の実施例は、上記の表に合成法(AからJ)に関して示した各上記の詳細な実施例に類似して製造する。

【0139】

上記実施例の特徴的マススペクトルおよび融点データを、実施例が塩できる場合の塩形成酸の詳細と共に以下の表に示す：

【0140】

【表20】

例	酸	ES+/ES-	MP°C	例	酸	ES+/ES-	MP°C
1	HCl	MH+307	302-305	2	-	MH+307	315-317
3	-	MH+382	-	4	-	MH+295.4	329-330
5	-	MH+352	201.9-203.7	6	HCl	MH-350	314-318
7	-	MH+321	289-291	8	-	MH+321	322-324
9	-	MH-350	231.8-232.5	10	-	MH+325.6	300-302
11	HCl	MH+352	198.7-199.8	12	HCl	MH+320.7	380 分解
13	-	MH+327.6	-	14	-	M-H320.5	265-271
15	-	MH+323.2	198-220 分解	16	-	MH+321.3	319-321
17	-	MH+352.2	305-308	18	-	MH-320.3	248 分解

【表21】

19	-	MH+325.3	164.5-169.1	20	-	MH-364	124.3-128.5
21	HCl	MH+335.0	350-355	22	-	MH+321.2	182-185
23	-	MH+396	182-185	24	HCl	MH+307	292-296
25	-	MH+320.7	292-296	26	-	MH+339	105.5-110.3
27	HCl	MH+267.2 M-H265.1	253-254	28	HCl	MH+340	303-305
29	-	MH+353	161.9-162.6	30	HCl	MH+353	216.8-219.4
31	HCl	MH+342	287-289	32	HCl	MH+356	302-305
33	HCl	M-H336	316-319	34	-	MH+321.3	289-292
35	-	MH+352.4	280-282	36	-	MH+366.2	271-273
37	-	MH+353	161.9-162.6	38	-	MH+353	216.8-219.4

【表22】

39	HCl	MH+460	297-299	40	-	MH+325.6	314-317
41	-	MH+297.1	-	42	-	M-H307.9	214-216
43	HCl	-	337-339	44	-	MH+327.2	-
45	HCl	MH+346.2	250-300	46	-	MH+396	-
47	-	MH+339.67	225-228	48	HCl	MH+325	280 分解
49	-	MH+367	193.2-195.0	50	-	MH+394	148-150
51	HCl	MH+310.7	307-310	52	-	MH+339	189.6-192.4
53	HCl	MH+298.8	304-307	54	HCl	MH+357.3	251-252
55	-	MH+324.7	127-130	56	-	MH+353	113.2-115.7
57	HCl	MH+325	284-286	58	HCl	M-H337	290 分解

【表 2 3】

59	-	M-H406	136.3-138.4	60	HCl	M-H469.4	245-251
61	HCl	MH+325	350 分解	62	-	MH+399.8	-
63	-	MH+403.1	179-183	64	-	MH+464	-
65	HCl	MH+281	-	66	-	M-H379.98	225-230
67	HCl	MH+212.2	294-297	68	-	MH+410.07	253-255
69	HCl	MH+378.8	231-233	70	HCl	MH+340.17	317-321
71	HCl	MH+326.2	318-322	72	-	MH+396.14	240-241
73	-	MH+312.71	229-230	74	CF ₃ CO ₂ H	MH+360.4	-
75	CF ₃ CO ₂ H	MH+374.4	-	76	CF ₃ CO ₂ H	MH+388.4	-
77	CF ₃ CO ₂ H	MH+430.4	-	78	CF ₃ CO ₂ H	MH+418.4	-

【表 2 4】

79	-	MH+398.71	301-303	80	-	MH+325	295 分解
81	-	M-H322	227.6-229.3	82	-	M-H322	228.9-230.2
83	-	M-H336	214.3-216.7	84	-	MH+339.7	291 分解
85	-	MH+353.67	307 分解	86	-	MH+353.62	286 分解
87	-	MH+367.84	295 分解	88	-	MH+377.61	258-261 分解
89	CF ₃ CO ₂ H	MH+325.64	262-264 分解	90	HCl	MH+365.74	295-298
91	-	MH-449	226.7-228.4	92	-	MH-309	278.2-280.1
93	-	MH-323	-	94	CF ₃ CO ₂ H	M-H340	-
95	-	MH+365.78	243-245	96	-	MH+352.72	-
97	-	MH+339.68	-	98	-	MH+366.80	-

【表 2 5】

99	-	MH+326.80	-	100	-	MH+313.75	-
101	-	MH+340.51	-	102	-	MH-363	-
103	-	MH-391	-	104	-	MH-405	-
105	-	MH-405	-	106	-	MH-463	-
107	-	MH+387.83	257 分解	108	-	MH+415.64	263 分解
109	-	MH+415.69	278 分解	110	-	MH+403.66	242 分解
111	-	MH+431.79	231 分解	112	-	MH+427.76	255 分解
113	CF ₃ CO ₂ H	MH+442.69	250 分解	114	-	MH+431.57	240 分解
115	-	MH+473.67	237 分解	116	-	MH+333.59	267 分解
117	-	MH+347.53	260 分解	118	-	MH+361.78	231 分解
119	-	MH+403.72	252 分解	120	-	MH+416.69	246 分解
121	-	MH+280.86	312-314	122	-	MH+254.69	305-306
123	-	MH+280.76	304-306	124	-	MH+379.56	212-214 分解
125	-	MH+312.5	>250	126	-	M-1338.5	243-244
127	-	MH+368.1	227-229	128	-	MH+341.5	163-165

【表26】

129	-	MH-391	-	130	-	MH-337	256.4-257.6
131	-	MH+342.76/ 343.46	219-220	132	-	MH-377	-
133	-	MH-363	-	134	-	MH-377	-
135	-	MH+451	-	136	-	MH+465	-
137	-	MH+330.5	196-199	138	-	MH+354.5	273-274
139	-	MH+371.5	138-140	140	-	MH+344.4	224-226
141	-	MH+393.7	327-332	142	HCl	MH+373.35	348-351
143	-	MH+414.2	-	144	HCl	MH+343.26	380-388
145	-	MH+403.3	331-334	146	-	MH+453.1	-
147	-	MH+406.3	-	148	-	MH+460.1	-
149	-	MH+445.3	-	150	-	MH+499.1	-
151	-	MH+436.8	-	152	-	MH+403.3	179-183

【表27】

例	酸	マス方法	M+/M-	MP°C
153	-	AP+	MH+357.5	115-116
154	-	AP+	MH+312.8	222-224
155	-	ES+	MH+350	168.4-169.2
156	-	AP+	MH+306.5	254-256
157	-	ES+	MH+408	>300
158	-	ES+	MH+380	248.8-250.9
159	-	ES+	MH+366	244.4-245.2

【表28】

160	-	AP+	MH+324.4	-
161	-	AP+	MH+338.4	-
162	-	AP+	MH+340.5	-
163	-	AP+	MH+325.5	-
164	-	ES+	MH+422.79	162-165
165	-	ES+	MH+351.85	-
166	-	ES+	MH+365.76	-
167	-	ES+	MH+436.88	-
168	-	TOFES+	MH-368.2	-
169	-	TOFES+	MH-382.2	-

【表29】

170	-	TOFES+	MH+354.2	-
171	-	TOFES+	MH+366.2	-
172	-	TOFES+	MH+352.8	-
173	-	TOFES+	MH+340.14	-
174	-	TOFES+	MH+326.7	-
175	-	TOFES+	MH+326.8	-
176	CF ₃ COOH	TOFES+	MH+347.78	264-267
177	CF ₃ COOH	ES+	MH+402.19	242-243
178	CF ₃ COOH	ES+	MH+389.82	248-250
179	CF ₃ COOH	ES+	MH+401.89	250-252

【表30】

180	CF ₃ COOH	ES+	MH+408.79	143-144 分解
181	CF ₃ COOH	ES+	MH+436.86	146-148 分解
182	-	TOFES+	MH+366	-
183	-	TOFES+	MH+354	-
184	-	TOFES+	MH+366	-
185	-	TOFES+	MH+380	-
186	CF ₃ COOH	AP+	MH+404.5	267-268
187	-	TOFES+	MH+408	-
188	CF ₃ COOH	AP-	M-376.4	261-262
189	-	TOFES+	MH+354	-

【表31】

190	CF ₃ COOH	AP+	MH+416.3	245-247
191	-	TOFES+	MH+382	-
192	CF ₃ COOH	AP+	MH+390.3	259-260
193	CF ₃ COOH	ES+	MH+376.14	267-268
194	CF ₃ COOH	ES+	MH+388.11	249-252
195	-	TOFES+	MH+408.99	-
196	CF ₃ COOH	ES+	MH+375.74	245-246
197	CF ₃ COOH	ES+	MH+352.78	-
198	CF ₃ COOH	TOFES+	MH+283.11	>280
199	-	TOFES+	MH+341.22	-

【表32】

200	-	TOFES+	MH+337.17	-
201	-	TOFES+	MH+339.16	-
202	-	TOFES+	MH+351.19	-
203	CF ₃ COOH	TOFES+	MH+339.12	-
204	CF ₃ COOH	TOFES+	MH+418.11	-
205	-	TOFES+	MH+368.15	-
206	-	TOFES+	MH+338.07	-
207	-	TOFES+	MH+380.19	-
208	-	TOFES+	MH+368.18	-
209	-	AP+	MH+364.5	-

【表33】

210	CF ₃ COOH	TOFES+	MH+481.03	242-243
211	CF ₃ COOH	ES+	MH+366.9	258-259
212	CF ₃ COOH	ES+	MH+378	>285
213	CF ₃ COOH	ES+	MH+363.8	-
214	CF ₃ COOH	TOFES+	MH+354.8	103.5-105.8
215	CF ₃ COOH	-	-	129.3-131.4
216	HCl	ES+	MH+349.9	280-283
217	-	-	-	-
218	-	-	-	-
219	CF ₃ COOH	ES+	MH+392.93	184-186 分解
220	-			
221	-	TOFES+	MH+479.22	

【手続補正書】

【提出日】平成14年1月29日(2002. 1. 29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

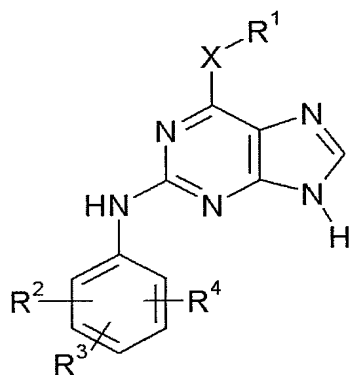
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 遊離または塩形の式

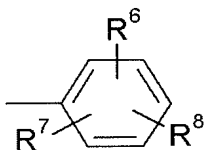
【化1】



〔式中、Xは酸素または硫黄原子または基NR⁵、

R¹ は、所望によりヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ベンゾシクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアラルキル、またはXがNR⁵である場合、R¹ は、さらにヘテロシクリルまたは式

【化2】



の基であってもよく、

R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷ およびR⁸ は各々独立して水素、ハロゲン、アル

キル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ 、 C_1-C_4 -アルキレン- $SO_2N(R^{11})R^{12}$ 、または $-CON(R^{13})R^{14}$ 、または R^2 、 R^3 および R^4 の2個、または R^6 、 R^7 および R^8 の2個が、式示されるベンゼン環上で互いに隣接する炭素原子に結合している場合、それらは、それらが結合している炭素原子と共に、5から10環原子を有する炭素環基または、1個、2個または3個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選択される5から10環原子を有するヘテロ環基を意味し、

R^5 は水素またはアルキル、

R^9 は水素またはアルキル、そして R^{10} は水素、アルキルまたは $-COR^{15}$ (ここで、 R^{15} はアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、カルボキシアルキルまたはアルコシカルボニルアルキルである)、または R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に、1または2個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選択される5または6環原子を有するヘテロ環基を意味し、

R^{11} は水素またはアルキル、そして R^{12} は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、カルボキシアルキルまたはアルコシカルボニルアルキル、または R^{11} および R^{12} は、それらが結合している窒素原子と共に、1または2個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選択される5または6環原子を有するヘテロ環基を意味し、

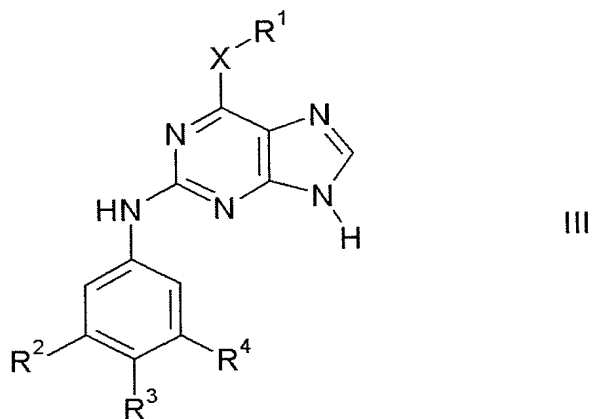
R^{13} および R^{14} は各々独立して水素またはアルキルである；

ただし、2-(p-n-ブチルアニノ)-6-メトキシプリン、2-(p-n-ブチルアニノ)-6-(メチルチオ)プリン、2, 6-ジ(フェニルアミノ)プリン、2, 6-ジ(p-トリルアミノ)プリンおよび2-(p-トリルアミノ)-6-(フェニルアミノ)プリンを除く]

の化合物。

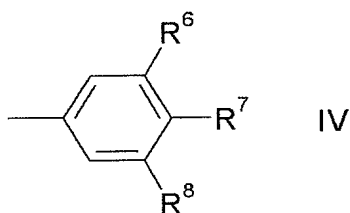
【請求項2】 遊離または塩形の式

【化3】



〔式中、 R^1 は請求項1で定義の通りであり、それが式IIの基である場合において、それが式

【化4】



の基であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^8 は請求項1で定義の通りである〕

の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 式中、 R^1 は、所望によりヒドロキシ、カルボキシまたは C_1-C_4 -アルコキシカルボニルで置換されていてもよい C_1-C_{10} -アルキル、 C_2-C_{10} -アルケニル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、ベンゾ- C_3-C_{10} -シクロアルキル、フェニル- C_1-C_{10} -アルキルまたは C_3-C_{10} -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、または R^1 は5または6環原子および1または2個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環中に含み、所望により窒素原子上を C_1-C_4 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルキルカルボニルまたはフェニル- C_1-C_4 -アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基、または

R^1 は、式IIまたは式IVによって表される基であって、各々において、 R^6 、 R

⁷ および R^8 の1個が水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシであり、そして(i) R^6 、 R^7 および R^8 の第2および第3が各々独立して水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシであるか、(ii) R^6 、 R^7 および R^8 の第2が水素であり、そして R^6 、 R^7 および R^8 の第3がカルボキシ、 C_1-C_{10} -アルコキシカルボニル、カルボキシ C_1-C_{10} -アルキル、 C_1-C_{10} -アルコキシカルボニル- C_1-C_{10} -アルキル、-N(R^9) R^{10} 、-SO₂N(R^{11}) R^{12} 、 C_1-C_4 -アルキレン-SO₂N(R^{11}) R^{12} または-CON(R^{13}) R^{14} であるか、または(iii) R^6 、 R^7 および R^8 の第2および第3が、式示されるベンゼン環上で互いに隣接する炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に5または6環原子を有する炭素環基または環内に5または6環原子および1または2窒素原子を有する単環ヘテロ環基を意味し、

R^2 、 R^3 および R^4 の1個は水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシであり、そして(a) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3は各々独立して水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシであるか、(b) R^2 、 R^3 および R^4 の第2は水素であり、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第3はカルボキシ、 C_1-C_{10} -アルコキシカルボニル、カルボキシ- C_1-C_{10} -アルキル、 C_1-C_{10} -アルコキシカルボニル- C_1-C_{10} -アルキル、-N(R^9) R^{10} 、-SO₂N(R^{11}) R^{12} 、 C_1-C_4 -アルキレン-SO₂N(R^{11}) R^{12} または-CON(R^{13}) R^{14} であるか、または(c) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3が、式示されるベンゼン環上で互いに隣接する炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に5または6環原子を有する炭素環基または環内に5から10環原子を有し、その1または2個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選ばれているヘテロ単環基を意味し、

R^9 は水素または C_1-C_{10} -、そして R^{10} は水素、 C_1-C_{10} -アルキルまたは-COR¹⁵ (ここで、 R^{15} は C_1-C_{10} -アルキル、 C_1-C_{10} -ハロアルキル、 C_1-C_{10} -アルコキシ- C_1-C_{10} -アルキル、 C_1-C_{10} -アルコキシカルボニル、カルボキシ- C_1-C_{10} -アルキルまたは C_1-C_{10} -アルコキシカルボニル- C_1-C_{10} -アルキルである)、また

は R^9 および R^{10} はそれらが結合している窒素原子と共に、5または6環原子および1または2個の窒素原子、または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に含むヘテロ環基を意味し、

R^{11} は水素または $C_1 - C_{10}$ -アルキル、そして R^{12} は水素、 $C_1 - C_{10}$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 - C_{10}$ -アルキル、 $C_1 - C_{10}$ -アルコキシ- $C_1 - C_{10}$ -アルキル、カルボキシ- $C_1 - C_{10}$ -アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ -アルコキシカルボニル- $C_1 - C_{10}$ -アルキル、または R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子と共に、5または6環原子および1または2個の窒素原子、または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に含むヘテロ環基を意味し、そして

R^{13} および R^{14} は各々独立して水素または $C_1 - C_{10}$ -アルキルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】 式中、Xは基 NR^5 、

R^1 は、所望によりヒドロキシ、カルボキシまたは $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニルで置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_2 - C_4$ -アルケニル、 $C_3 - C_5$ -シクロアルキル、ベンゾ- $C_5 - C_6$ -シクロアルキル、フェニル- $C_1 - C_4$ -アルキルまたは $C_3 - C_5$ -シクロアルキル- $C_1 - C_4$ -アルキル、または R^1 は5または6環原子および1または2個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環中に含み、所望により窒素原子上を $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニルまたはフェニル- $C_1 - C_4$ -アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基、または R^1 は式IVの基であって、 R^6 、 R^7 および R^8 の1個が水素、 $C_1 - C_4$ -アルキルまたはアルコキシであり、そして(i) R^6 、 R^7 および R^8 の第2および第3が各々独立して水素、 $C_1 - C_4$ -アルキルまたは $C_1 - C_4$ -アルコキシであるか、(ii) R^6 、 R^7 および R^8 の第2が水素であり、そして R^6 、 R^7 および R^8 の第3が $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ または $-CON(R^{13})R^{14}$ であるか、または(iii) R^6 、 R^7 および R^8 の第2および第3が、式示されるベンゼン環上で互いに隣接する炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に5または6環原子を有する炭素環基または環内に5または6環

原子を有し、その1または2個が窒素原子である単環ヘテロ環基を意味し、

R^2 、 R^3 および R^4 の1個は水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシであり、そして(a) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3は各々独立して水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -アルコキシであるか、(b) R^2 、 R^3 および R^4 の第2は水素であり、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第3はカルボキシ、 C_1-C_4 -アルコシカルボニル、カルボキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコシカルボニル- C_1-C_4 -アルキル、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})R^{12}$ 、 C_1-C_4 -アルキレン- $SO_2N(R^{11})R^{12}$ または $-CON(R^{13})R^{14}$ であるか、または(c) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3が、式示されるベンゼン環上で互いに隣接する炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に5または6環原子を有する炭素環基または環内に5から10環原子を有し、そのうち1または2個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選ばれているヘテロ単環基を意味し、

R^5 は水素または C_1-C_4 -アルキル、

R^9 は水素または C_1-C_4 -アルキル、そして R^{10} は水素、 C_1-C_4 -アルキルまたは $-COR^{15}$ (ここで、 R^{15} は C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコシカルボニルまたは C_1-C_4 -アルコシカルボニル- C_1-C_4 -アルキルである)、または R^9 および R^{10} はそれらが結合している窒素原子と共に、1または2個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に含んで5または6環原子を有するヘテロ環基を意味し、

R^{11} は水素または C_1-C_4 -アルキル、そして R^{12} は水素、 C_1-C_4 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_{10} -アルコシカルボニル- C_1-C_4 -アルキル、または R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子と共に、1または2個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に含んで5または6環原子を有するヘテロ環基を意味し、そして

R^{13} および R^{14} は各々独立して水素または C_1-C_4 -アルキルである、

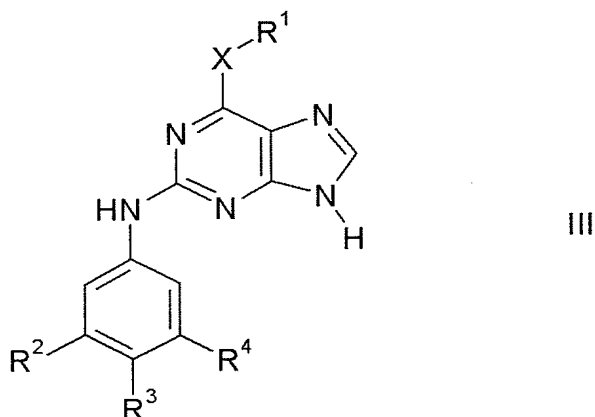
請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】 式中、Xは酸素原子、 R^1 は C_1-C_4 -アルキルまたは C_3-C_{10} -シクロアルキル、 R^2 、 R^3 および R^4 の1個は水素、そして(i) R^2 、 R^3 および R^4 の第2が水素、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第3がカルボキシ、 C_1-C_4 -アルコキシカルボニルまたは $-N(R^9)R^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に、2個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に含んで5または6環原子を有するヘテロ環基を意味する)、または(ii) R^2 、 R^3 および R^4 の第2および第3が、式示されるベンゼン環上で互いに隣接する炭素原子に結合し、該隣接炭素原子と共に1個または2個が窒素原子を含んで5または6環原子を有するヘテロ環基を意味する、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項6】 式中、Xは硫黄原子、 R^1 は C_1-C_4 -アルキル、 R^2 、 R^3 および R^4 の2個が水素、そして R^2 、 R^3 および R^4 の第3がカルボキシ、 C_1-C_4 -アルコキシカルボニルまたは $-N(R^9)R^{10}$ (ここで、 R^9 は水素または C_1-C_4 -アルキル、そして R^{10} は $-COR^{15}$ (ここで、 R^{15} は C_1-C_4 -アルキルである)、または R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に、1または2個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子を環内に含んで5または6環原子を有するヘテロ環基を意味する)である請求項または2に記載の化合物。

【請求項7】 遊離または薬学的に許容される塩の形の式III

【化5】



〔式中、

(i) XがNH、 R^1 がシクロプロピル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 がNHCOOC(CH₃)₃ ; または

(ii) XがNH、 R^1 がシクロプロピル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 がモルホリノ ; または

(iii) XがNH、 R^1 がシクロブチル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 が4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル ; または

(iv) XがNH、 R^1 がシクロブチル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 が-N(CH₃)COCH₃ ; または

(v) XがNH、 R^1 がイソプロピル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 が-SO₂N(CH₃)₂ ; または

(vi) XがNH、 R^1 がシクロプロピル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 が4-アセチル-1-ピペラジニル ; または

(vii) XがNH、 R^1 がtert-ブチル、 R^2 が水素、そして R^3 および R^4 が一緒にあって-CH₂-O-CO- ; または

(viii) XがO、 R^1 がシクロブチル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 が-N(CH₃)COCH₃ ; または

(ix) XがNH、 R^1 がシクロプロピル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 が4-メチル-1-ピペラジニル ; または

(x) XがNH、 R^1 がtert-ブチル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 が-N(CH₃)COCH₃ ; または

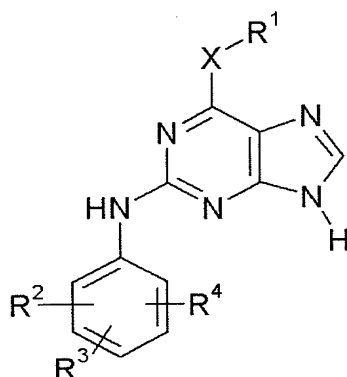
(xi) XがNH、 R^1 がイソプロピル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 が-N(CH₂CH₃)COCH₃ ; または

(xii) XがNH、 R^1 がシクロプロピル、 R^2 および R^4 が各々水素、そして R^3 が-N(CH₃)COCH₂CH₃]

の化合物。

【請求項8】 医薬として使用する、遊離または薬学的に許容される塩の形の式

【化6】



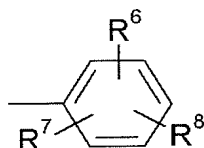
I

〔式中、

Xは酸素または硫黄原子または基 NR^5 、

R^1 は所望によりヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシまたはアルコシカルボニルで置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ベンゾシクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアラルキル、またはXが NR^5 である場合、 R^1 はさらにヘテロシクリルまたは式

【化7】



II

の基であってもよく、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^8 は各々独立して水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルボキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 、 C_1-C_4 -アルキレン- $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ または $-\text{CON}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ 、または R^2 、 R^3 および R^4 の2個または R^6 、 R^7 および R^8 の2個が、式示されるベンゼン環上の互いに隣接する炭素原子に結合している場合、それらは、それらが結合している炭素原子と共に、5から10環原子を有する炭素環基、または1個、2個または3個のヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から選択される5から10環原子を有するヘテロ環基を意味し、

R^5 は水素またはアルキル、

R^9 は水素またはアルキル、そして R^{10} は水素アルキルまたは $-COR^{15}$ (ここで、 R^{15} はアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、カルボキシアルキルまたはアルコシカルボニルアルキルである)、または R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に、1個、2個または3個の窒素、酸素および硫黄から選択される5または6環原子を有するヘテロ環基、

R^{11} は水素またはアルキル、そして R^{12} は水素アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシアルキルまたはアルコシカルボニルアルキル、または R^{11} および R^{12} は、それらが結合している窒素原子と共に、1個、2個または3個の窒素、酸素および硫黄から選択される5または6環原子を有するヘテロ環基を意味し、そして

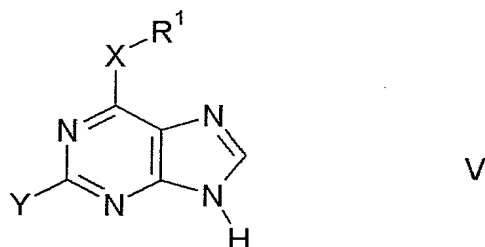
R^{13} および R^{14} は各々独立して水素またはアルキルである]

の化合物。

【請求項9】 請求項1から8のいずれかに記載の化合物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物。

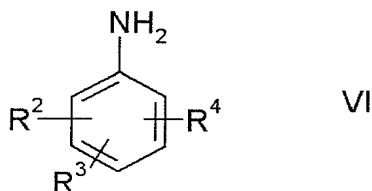
【請求項10】 (A)式

【化8】



の化合物を、式

【化9】



[式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記で定義の通りであり、Yは脱離

基であり、式VおよびVIの反応に関与する以外の遊離官能基は、必要な場合、除去可能な保護基で保護されている]

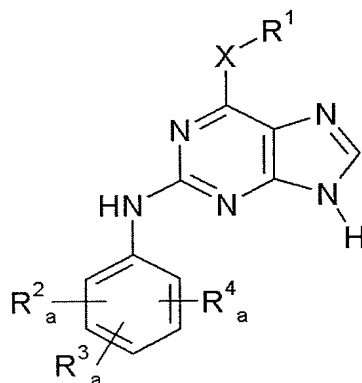
の化合物と反応させる；または

(B) R^2 、 R^3 または R^4 がカルボキシまたはカルボキシアルキルである式Iの化合物の製造のために、 R^2 、 R^3 または R^4 が各々アルコシカルボニルまたはアルコシカルボニルアルキルである、対応する式Iの化合物を開裂させる；
または

(C) R^2 、 R^3 または R^4 がアルコシカルボニルまたはアルコシカルボニルアルキルである式Iの化合物の製造のために、 R^2 、 R^3 または R^4 がカルボキシまたはカルボキシアルキルである式Iの化合物を適当にエステル化する；

(D) R^2 、 R^3 または R^4 が前記で定義の式 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ である式Iの化合物の製造のために、対応する式

【化10】



VII

[式中、 R^1 が前記の定義の通りであり、そして R^2_a 、 R^3_a および R^4_a は各々前記で定義した R^2 、 R^3 および R^4 と同じであるが、それらの少なくとも一つは式 $-\text{SO}_2\text{Hal}$ (ここで、Halはハロゲンである)である]

の化合物を適当にアミノ化する；または

(E) R^2 、 R^3 または R^4 が前記で定義の $-\text{CON}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ である式Iの化合物の製造のために、 R^2 、 R^3 または R^4 がカルボキシである対応する式Iの化合物を適当にアミノ化する；

および所望により、得られた保護形の式Iの化合物を対応する非保護形に変換す

る；および得られた遊離または塩形の式 I の化合物を回収する
段階を含む、式 I の化合物またはその塩の製造法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No. PCT/EP 00/07311	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D473/16 C07D473/18 C07D473/24 A61K31/52	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TALANIAN, ROBERT ET AL: "DNA polymerase delta: a target for selective inhibitor design" retrieved from STN Database accession no. 113:34419 XP002148763 RN 104715-69-7 abstract & MOL. ASPECTS CHEMOTHER., PROC. INT. SYMP., 2ND (1990), MEETING DATE 1988, 105-18. EDITOR(S): BOROWSKI, EDWARD; SHUGAR, DAVID. PUBLISHER: PERGAMON, NEW YORK, N. Y. , --- -/-
1,8,9	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 28 September 2000	Date of mailing of the international search report 13/10/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Frelon, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/07311

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WRIGHT, GEORGE E. ET AL: "Synthesis, cell-growth inhibition, and antitumor screening of 2-(p-butylanilino)purines and their nucleoside analogs" retrieved from STN Database accession no. 106:18980 XP002148764 RNs 104715-69-7, 104715-70-0 abstract & J. MED. CHEM. (1987), 30(1), 109-16 ,</p>	1,8,9
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MATSELYUKH, B. P. ET AL: "Analogues of purine bases and purine metabolism in Actinomyces olivaceus" retrieved from STN Database accession no. 81:163864 XP002148765 RN 52819-68-8 abstract & MIKROBIOL. ZH. (KIEV) (1974), 36(3), 355-7 ,</p>	1,8,9
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TRET'YAKOVA, G. S. ET AL: "Synthesis and study of 2,6-diaminopurines" retrieved from STN Database accession no. 78:16123 XP002148766 RN 39639-56-0 abstract & UKR. KHIM. ZH. (RUSS. ED.) (1972), 38(6), 602-5 ,</p>	1,8,9
A	<p>WO 99 07705 A (MEIJER LAURENT ;SCHULTZ PETER (US); KIM SUNG HOU (US); UNIV CALIFO) 18 February 1999 (1999-02-18) abstract; claims</p>	1-12
A	<p>WO 98 05335 A (CV THERAPEUTICS INC ;BLUM CHERI LYNN (US); LUM ROBERT T (US); MACK) 12 February 1998 (1998-02-12) abstract; claims</p>	1-12
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Appl. Application No
 PCT/EP 00/07311

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 35304 A (MORRIS NATSCHKE SUSAN L ;CHEN XIANNONG (US); DIAZ JOSE LUIS (US);) 28 December 1995 (1995-12-28) abstract; claims ----	1-12
A	WO 93 17021 A (PFIZER) 2 September 1993 (1993-09-02) abstract; claims -----	1-12
A	WO 93 20078 A (UPJOHN CO ;AYER DONALD E (US); BUNDY GORDON L (US); JACOBSEN ERIC) 14 October 1993 (1993-10-14) abstract; claims -----	1-12
A	EP 0 212 535 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 4 March 1987 (1987-03-04) abstract; claims -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No

PCT/EP 00/07311

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9907705 A	18-02-1999	AU 8773098 A EP 1003746 A	01-03-1999 31-05-2000
WO 9805335 A	12-02-1998	US 5866702 A AU 3900097 A CN 1231611 A EP 1021186 A NO 990466 A PL 331408 A	02-02-1999 25-02-1998 13-10-1999 26-07-2000 25-03-1999 19-07-1999
WO 9535304 A	28-12-1995	US 5550132 A AT 186545 T AU 2906795 A CA 2193645 A DE 69513285 D EP 0766691 A FI 965140 A HU 76332 A JP 10509416 T NO 965520 A US 5679684 A	27-08-1996 15-11-1999 15-01-1996 28-12-1995 16-12-1999 09-04-1997 20-12-1996 28-08-1997 14-09-1998 21-02-1997 21-10-1997
WO 9317021 A	02-09-1993	EP 0626964 A FI 943798 A JP 8000828 B JP 7500115 T US 5583137 A	07-12-1994 18-08-1994 10-01-1996 05-01-1995 10-12-1996
WO 9320078 A	14-10-1993	AU 675932 B AU 3917493 A CA 2130937 A CZ 9402364 A EP 0633886 A FI 944602 A HU 70954 A JP 8502721 T MX 9301847 A NO 943655 A PL 175347 B PL 175327 B RU 2103272 C SK 119194 A US 5502187 A	27-02-1997 08-11-1993 14-10-1993 15-12-1994 18-01-1995 03-10-1994 28-11-1995 26-03-1996 01-10-1993 05-12-1994 31-12-1998 31-12-1998 27-01-1998 10-05-1995 26-03-1996
EP 0212535 A	04-03-1987	DE 3529497 A AT 63914 T DE 3679474 D JP 1963264 C JP 6092407 B JP 62045588 A US 4853386 A	26-02-1987 15-06-1991 04-07-1991 25-08-1995 16-11-1994 27-02-1987 01-08-1989

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 P 11/00		A 6 1 P 11/00	
11/02		11/02	
17/00		17/00	
17/02		17/02	
17/06		17/06	
17/14		17/14	
29/00		29/00	
37/08		37/08	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 473/18		C 0 7 D 473/18	
473/24		473/24	
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, C A, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, K E, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, R U, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW			
(72) 発明者	ジュディ・ヘイラー イギリス、アールエイチ12・5エイビー、 ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィ ンブルハースト・ロード、ノバルティス・ ホーシャム・リサーチ・センター		
(72) 発明者	ダーレン・マーク・レ・グラン イギリス、アールエイチ12・5エイビー、 ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィ ンブルハースト・ロード、ノバルティス・ ホーシャム・リサーチ・センター		
(72) 発明者	アンリ・マテ フランス68200ブリュンスタット、リュ・ ダムベール67番		

(72)発明者 キース・アラン・メニア
イギリス、アールエイチ12・5エイビー、
ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィ
ンブルハースト・ロード、ノバルティス・
ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 クライブ・ビクター・ウォーカー
イギリス、アールエイチ12・5エイビー、
ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィ
ンブルハースト・ロード、ノバルティス・
ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 シャーリーン・コッククロフト
イギリス、アールエイチ12・5エイビー、
ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィ
ンブルハースト・ロード、ノバルティス・
ホーシャム・リサーチ・センター

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB07
MA01 MA02 MA03 MA04 NA14
ZA34 ZA44 ZA59 ZA89 ZA92
ZB01 ZB11 ZB13 ZB26 ZB37
ZC41